

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 8 月 12 日 (12.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/067509 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/16, 401/12, 403/12, 413/12, 417/12, 471/04, 473/34, 487/04, 495/04, A61K 31/40, 31/404, 31/423, 31/427, 31/428, 31/437, 31/4709, 31/4725, 31/519, 31/52, 31/4184, 31/4035, A61P 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000886

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 30 日 (30.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-023077 2003 年 1 月 31 日 (31.01.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 垣上 卓司 (KAKIGAMI, Takuji) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 岡みつる (OKA, Mitsuru) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 加藤 憲泰 (KATO, Noriyasu) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 吉田 雅宏 (YOSHIDA, Masahiro) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 白井 真宏 (SHIRAI, Masahiro) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 村瀬 徹 (MURASE, Toru) [JP/JP]; 〒4618631 愛

知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 坂入 得夫 (SAKAIRI, Masao) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 山本 貴代 (YAMAMOTO, Takayo) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 竹内 光明 (TAKEUCHI, Mitsuaki) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 林 祐二 (HAYASHI, Yuji) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 武田 基宏 (TAKEDA, Motohiro) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 牧野 充弘 (MAKINO, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 番地株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 小林 洋平 (KOBAYASHI, Youhei); 〒5110821 三重県桑名市矢田 2 6 1 番地 6 号 Mie (JP).

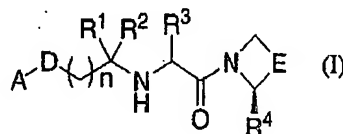
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BG, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,

(続葉有)

(54) Title: COMPOUND INHIBITING DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV

(54) 発明の名称: ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害する化合物



R⁶ represents hydrogen or optionally substituted C₁₋₄ alkyl; E represents -(CH₂)_m- (m is an integer of 1 to 3), -CH₂OCH₂-, or -SCH₂-; n is an integer of 0 to 3; and A represents an optionally substituted bicyclic heterocyclic group or bicyclic hydrocarbon group.

(続葉有)

WO 2004/067509 A1



MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

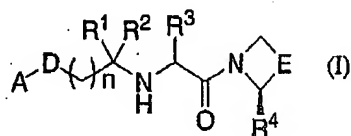
添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明の課題は、活性、安定性、安全性の面で十分な、医薬として優れた作用を有するジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤を提供することをである。

本発明は、下記一般式で表される化合物又はその医薬的に許容される塩である化合物である。



(R¹, R² は、水素、置換されていてもよい C1-6 アルキル基又は-COOR⁵、或いは、R¹ と R² と付け根の炭素とで 3~6 員のシクロアルキル基を、R⁵ は、水素又は置換されていてもよい C1-6 アルキル基を、R³ は水素又は置換されていてもよい C6-10 アリール基を、R⁴ は水素又はシアノ基を、D は-CONR⁶-, -CO-, 又は-NR⁶CO-を、R⁶ は水素又は置換されていてもよい C1-6 アルキル基を、E は-(CH₂)_m- (m は 1~3 の整数)、-CH₂OCH₂-, 又は-SCH₂-を、n は 0~3 の整数を、A は置換されていてもよい二環式複素環基又は二環式炭化水素基を示す。)

明 細 書

ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害する化合物

5 技術分野

本発明は、優れたジペプチジルペプチダーゼIV（以下 DPP-IV と略す）の阻害作用を有し、2 型糖尿病の治療又は予防、これに付随する合併症の治療又は予防、あるいはその他の DPP-IV が関与する病態の治療に有用な化合物又はその医薬的に許容される塩である化合物に関する。

10

背景技術

DPP-IV は、ポリペプチド鎖の N 末端から、Xaa-Pro 又は Xaa-Ala (Xaa はいかなるアミノ酸であってもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの 1 種である。DPP-IV (CD26 と称される) の生体内での役割、疾患との

15 関係については、完全には解明されていないが、種々の報告がある。中でも、グルカゴン様ペプチド 1 (以下 GLP-1 と略す) の不活性化に関与する酵素としての役割が最近注目されている。

GLP-1 は、単独ではインスリン分泌を誘導せずに、糖により引き起こされたインスリン分泌を強める働きをもつペプチドホルモンである。したがって、低血糖

20 の危険性が低く、血糖の濃度に応じたインスリン分泌促進が期待できる。また、GLP-1 が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。しかし、GLP-1 は DPP-IV により速やかに分解されてしまうため、GLP-1 そのものを薬剤とすることは難しい。そこで、GLP-1 のペプチドアナログが検討されているが、いずれも注射剤等で経口製剤ではない。

25 そこで考えられたのが、分解酵素である DPP-IV を阻害することにより、GLP-1 の分解を抑え、GLP-1 の作用を強めることである。これは、DPP-IV 阻害剤を経口投与することにより、GLP-1 の体液中濃度を維持し、その GLP-1 の作用により、糖尿病等、特に 2 型糖尿病の予防又は治療を行なうものである。このような治療法はまた、損なわれた耐糖能によって誘発もしくは増悪されるその他の疾患、例

えば、過血糖（食後過血糖）、高インスリン血症、糖尿病合併症（腎障害、神経障害等）、脂質代謝異常、肥満等の予防又は治療における効果も期待されている。さらに GLP-1 が摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患、例えば、過食、肥満等の予防又は治療における効果も期待される。

- 5 一方、DPP-IV の作用としては、他に、神経ペプチドの分解、T 細胞の活性化、転移性腫瘍細胞の内皮への接着、HIV ウイルスのリンパ球への侵入等が報告されている。また、DPP-IV に関する知見としては、リウマチ患者における末梢血 T 細胞の DPP-IV 陽性率の上昇や、腎炎患者の尿中で DPP-IV 活性が高い事が知られている。よって、DPP-IV を阻害する物質には、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性間接リウマチ）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、移植臓器・組織の拒絶反応等に対しての予防又は治療効果も期待されている。

- DPP-IV 阻害薬に関する特許の出願も既になされている。W002/51836、W001/96295、US20020193390、US6011155 及び、特表平 9-509921 号には、2-シアノピロリジン誘導体が、W097/40832 には、アミノアシルチアゾリジド誘導体が開示されている。また、Annual Report in Medicinal Chemistry 第 36 巻, 第 191-200 15 頁, 2001 年には、上記化合物群のほか、ペプチド誘導体として、アミノアシルピロリジド誘導体、ジペプチドフォスフォネート誘導体、ジペプチド硼酸誘導体、テトラヒドロイソキノリン誘導体、環状ペプチド誘導体、又、非ペプチド誘導体として N-フェニルフタルイミド誘導体、N-フェニルホモフタルイミド誘導体、イソキノリン誘導体が報告されている。

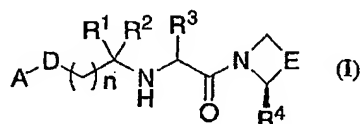
発明の開示

- 現在までに多くの DPP-IV 阻害薬が報告されているが、いずれの化合物も、阻害活性、安定性、安全性の面で十分とはいえず、医薬品として満足できるものではない。したがって、DPP-IV 阻害作用による治療又は予防効果を有し、医薬品として十分に満足できる化合物の開発が望まれている。

本発明者らは、上記の点に鑑み新規 DPP-IV 阻害薬の開発を目的として鋭意検討を行った。その結果、本発明者らは、側鎖に適度な疎水性の二環式環、特に二環式複素環基を有した下記一般式で表される化合物が強力な DPP-IV 阻害活性を有

することを見出し、さらにその安定性を高める方向で化合物展開して本発明を完成した。

すなわち、本発明によれば、以下の式



- (式中、 R^1 、 R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよい C1-6 アルキル基、又は $-\text{COOR}^5$ を示すか、或いは、 R^1 と R^2 と付け根の炭素原子とで3~6 員のシクロアルキル基を示し、尚、 R^5 は、水素原子、又は置換されていてもよい C1-6 アルキル基を示し、 R^3 は、水素原子、又は置換されていてもよい C6-10 アリール基を示し、 R^4 は、水素原子、又はシアノ基を示し、Dは、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{CO}-$ 、又は $-\text{NR}^6\text{CO}-$ を、 R^6 は、水素原子、又は置換されていてもよい C1-6 アルキル基を示し、Eは、 $-(\text{CH}_2)_m-$ (m は1~3の整数)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、又は $-\text{SCH}_2-$ を示し、 n は、0~3の整数を示し、Aは、置換されていてもよい二環式複素環基、又は二環式炭化水素基を示す。)で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物が提供され、これらの化合物は、本明細書中で以後“本発明化合物”と呼ぶ。

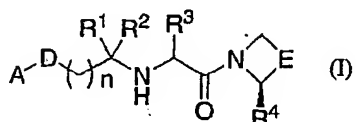
本発明はまた、前記本発明化合物を有効成分とする DPP-IV 阻害剤をも提供する。

- 当該 DPP-IV 阻害剤は、DPP-IV 活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患、例えば、糖尿病（特に2型糖尿病）、糖尿病合併症等の予防又は治療剤となる。

発明を実施するための最良の形態

本発明の DPP-IV 阻害剤について、以下に更に詳細に説明する。本発明化合物は、

- 次式、



(式中、 R^1 、 R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよい C1-6

- アルキル基、又は-COOR⁵を示すか、或いは、R¹とR²と付け根の炭素原子とで3~6員のシクロアルキル基を示し、尚、R⁶は、水素原子、又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、R³は、水素原子、又は置換されていてもよいC6-10アリール基を示し、R⁴は、水素原子、又はシアノ基を示し、Dは、-CONR⁸、-CO-、又は-NR⁶CO-を、R⁶は、水素原子、又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、Eは、-(CH₂)_n- (nは1~3の整数)、-CH₂OCH₂-、又は-SCH₂-を示し、nは、0~3の整数を示し、Aは、置換されていてもよい二環式複素環基、又は二環式炭化水素基を示す。)で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。以下に、本明細書中で使用されている各記号について、更に詳細に説明する。
- 10 置換されていてもよいC1-6アルキル基とは、C1-6アルキル基の任意の(「任意の」とは、複数の場合も含む。以後同じ。)水素原子がハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、-OR¹⁴、-NR¹⁵R¹⁶、-OCOR¹⁷、NHCOR¹⁸、-NHS(O₂)R¹⁹、-S(O₂)NR²⁰R²¹(ここでR¹⁴、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹は、水素原子、C1-6アルキル基、フェニル基、又はベンジル基を、R¹⁵、R¹⁶、R²⁰、R²¹は、同時にあるいは別々に、水素原子、C1-6アルキル基、又はフェニル基を示すか、R¹⁵とR¹⁶、又はR²⁰とR²¹とで3~6員の脂環式環を形成していてもよい)等により置換されていてもよいことを意味する。C1-6アルキル基として具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、シクロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状あるいは環状アルキル基が挙げられる。これらの中でも、C1-3アルキル基が好ましい。
- 20

- 置換されていてもよいC1-6アルコキシ基とは、C1-6アルコキシ基の任意の水素原子がハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、-OR¹⁴、-NR¹⁵R¹⁶、-OCOR¹⁷、NHCOR¹⁸、-NHS(O₂)R¹⁹、-S(O₂)NR²⁰R²¹(ここでR¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹は、前記に同じ)等により置換されていてもよいことを意味する。C1-6アルコキシ基として具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、シクロブトキシ、ペンチルオキシ、
- 25

イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*t*-ペンチルオキシ、シクロペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロヘキシルオキシ基等の直鎖、又は分枝鎖状、あるいは環状アルコキシ基が挙げられる。これらの中でも、C1-3 アルコキシ基が好ましい。

- 5 置換されていてもよい C6-10 アリール基とは、アリール基の環上の任意の水素原子が C1-6 アルキル基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-OCOR^{17}$ 、 $NHCOR^{18}$ 、 $-NHS(O_2)R^{19}$ 、 $-S(O_2)NR^{20}R^{21}$ （ここで R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} は、前記に同じ）等により置換されていることを意味する。アリール基としては、好ましくはフェニル、ナフチル、又は、6 員環と、5、6、又は 7 員環が縮合した二環式
- 10 基で少なくともひとつの環が芳香環であるもの（例えばインダニル等）が挙げられる。

- 置換されていてもよい二環式複素環基とは、二環式複素環基の環上の任意の水素原子が置換されていてもよい C1-6 アルキル基、置換されていてもよい C1-6 アルコキシ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、オキシ
- 15 基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-OCOR^{17}$ 、 $NHCOR^{18}$ 、 $-NHS(O_2)R^{19}$ 、 $-S(O_2)NR^{20}R^{21}$ （ここで R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} は、前記に同じ）等により置換されていることを意味する。二環式複素環基としては、好ましくは炭素及び 1~4 個のヘテロ原子（酸素、窒素、硫黄原子）を有する 6 員環と、5、6、又は
- 20 7 員環とが縮合した二環式複素環基、特にベンズ誘導体、ピリジル誘導体、ピリミジル誘導体が挙げられる。例えば、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズイソキサゾリル、
- 25 ベンゾイソチアゾリル、トリアゾロピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、クロメニル、ピリドピリミジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリニル、インダゾリル、ピロロピ

リジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。

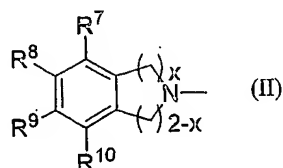
置換されていてもよい二環式炭化水素基とは、二環式炭化水素基上の任意の水素原子が、前述の二環式複素環の場合と同様の置換基で置換されていてもよいことを意味する。例えば、ペンタレニル、インダニル、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロベンゾシクロヘプテニル、テトラヒドロナフタレニル等が挙げられる。

以下に、本発明化合物の中で、特に好ましい化合物について、更に詳細に説明する。

まず、 R^1 、 R^2 は、C1-6 アルキル基が好ましく、更に好ましくは C1-3 アルキル基であり、中でも、共にメチル基である化合物が化合物の安定性の面で特に好ましい。また、 R^3 は水素原子が好ましく、 R^4 は DPP-IV 阻害活性の面からシアノ基が好ましい。更に、A は、窒素、酸素、硫黄原子のうち少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む、置換されていてもよい 6-5, 6-6, 6-7 系の二環式複素環基が好ましく、中でも、1~3 個の窒素原子を含む、置換されてもよい 6-5 系の二環式複素環基が最適である。また更に、D は -CONH- 又は -CO- が好ましく、E は -CH₂CH₂- が好ましく、n は 1 又は 2 が好ましい。

次に、一般式 (I) 中の前記好ましい化合物において、A について、特に好ましい二環式複素環基を更に詳細に説明する。

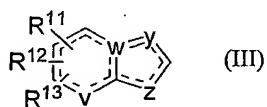
その 1 つのグループは、一般式 (I) 中の D が -CO- の場合で、A が下式



(式中、x は、0~2 の整数を示し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は、同時にあるいは別々に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、置換されていてもよい C1-6 アルキル基、又は、置換されていてもよい C1-6 アルコキシ基を示

す。)で表される 6-5 系の二環式の脂環式複素環基である。中でも、x が 1 である場合、即ちジヒドロイソインドールが、活性、吸収性、安全性、化合物の安定性の面で好適である。

また、別のグループは、一般式 (I) 中の D が -CONH- の場合で、A が下式



5

(式中、

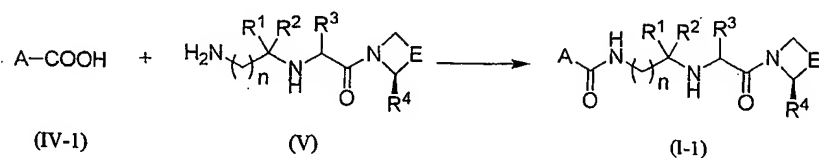


は単結合又は二重結合を示し、y、z、v、w の少なくとも 1 つは酸素、窒素、硫黄原子のいずれかであり、R¹¹、R¹²、R¹³ は、環上のいずれの水素原子に置換していてもよく、同時にあるいは別々に、水素原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロアセチル基、オキソ基、置換されていてもよい C1-6 アルキル基、置換されていてもよい C1-6 アルコキシ基、又は置換されていてもよい C6-10 アリール基を示す。)で表される 6-5 系の二環式複素環基である。中でも、y、z、v、w の中で、1~3 個が窒素原子、残りが炭素原子である化合物が好適である。更に、y が窒素原子、残りが炭素原子であるか、v、w、y が窒素原子、z が炭素原子である化合物、即ちインドール、ピラゾロピリミジンが概して、活性、酵素に対する選択性、ADME プロファイル (吸収性、代謝安定性、作用持続性等)、安全性 (変異原性、代謝酵素誘導、代謝酵素阻害、各臓器に対する安全性等)、化合物の安定性等の面で更に好適であると考えられる。

15

本発明化合物の製造方法を以下に反応工程式 (1~3) を挙げて説明する。

20 [反応工程式 1]



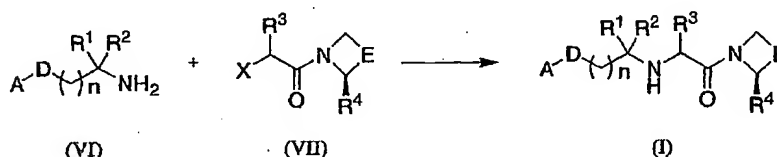
(式中、一般式 (IV-1) で表される化合物は、A 環上の水素原子のひとつが COOH に置換した化合物を表す。他の各記号は前記と同義である。)

反応工程式 1 は、一般式 (IV-1) で表される化合物と一般式 (V) で表される化合物又はその塩を反応させて、一般式 (I-1) で表される化合物を得る工程である。

- 5 一般式 (V) で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

- 一般式 (IV-1) で表される化合物と一般式 (V) で表される化合物又はその塩との反応は、適当な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等) 中、脱酸剤 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等) の存在、又は、非存在下、一般式 (IV-1) で表される化合物のカルボン酸を活性化する縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド又は、その塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等) を単独で、又は、添加剤 (N-ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等) を組み合わせて用い、-10~80℃、とり
- 10 わけ、0℃~室温の温度条件下で、0.5 時間~3 日間で好適に進行する。

[反応工程式 2]



(式中、X は、ハロゲン原子を示す。他の各記号は前記と同義である。)

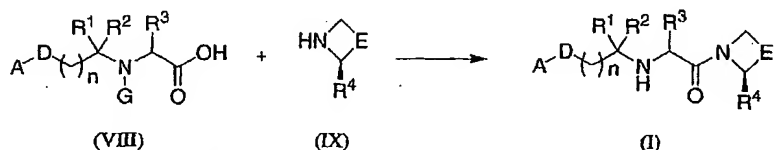
反応工程式 2 は、一般式 (VI) で表される化合物又はその塩と一般式 (VII) で表される化合物を反応させて、一般式 (I) で表される化合物を得る工程である。

- 20 一般式 (VI) で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

一般式 (VI) で表される化合物又はその塩と一般式 (VII) で表される化合物との反応は、適当な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン等) 中、脱酸剤 (例えば、トリエチルアミン、4-

ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等)、添加剤 (例えば、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム) の存在、又は、非存在下、 $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ、 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温の温度条件下で、0.5 時間～3 日間で好適に進行する。

[反応工程式 3]



- 5 (式中、G はアミノ酸の保護基 (例えば、 t -ブトキシカルボニル (Boc)) を示す。他の各記号は前記と同義である。)

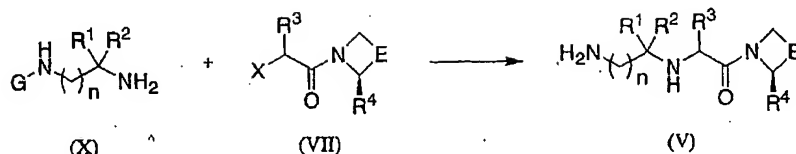
反応工程式 3 は、一般式 (VIII) で表される化合物と一般式 (IX) で表される化合物又はその塩を反応させて得られる化合物を脱保護させて、一般式 (I) で表される化合物を得る工程である。一般式 (IX) で表される化合物の塩としては、
10 例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

アミド化反応は、適当な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、 N,N -ジメチルホルムアミド等) 中、脱酸剤 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等) の存在、又は、非存在下、一般式 (VIII) で表される化合物のカルボン酸を活性化する縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド又は、その塩酸塩、
15 N,N' -カルボニルジイミダゾール等) を単独で、又は、添加剤 (N -ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等) を組み合わせて用い、 $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ、 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温の温度条件下で、0.5 時間～3 日間で好適に進行する。

脱保護反応は、例えば、保護基が Boc 基の場合、適当な溶媒 (例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ、 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温の温度条件下で、10 分～24 時間で好適に
20 進行する。

次に、原料の製造方法を以下に反応工程式 (4～7) を挙げて説明する。

[反応工程式 4]



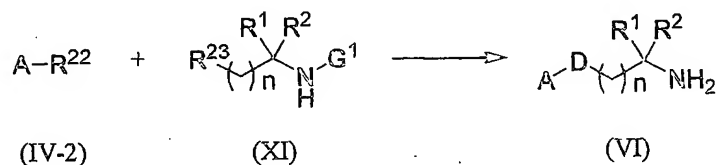
(式中の各記号は前記と同義である。)

反応工程式 4 は、一般式 (X) で表される化合物と一般式 (VII) で表される化合物を反応させた後、脱保護反応を行い化合物 (V) を得る工程である。

- 5 一般式 (X) で表される化合物と一般式 (VII) で表される化合物との反応は、
 適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルム
 ムアミド、アセトン等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルア
 ミノピリジン、炭酸カリウム等）、添加剤（例えば、臭化ナトリウム、ヨウ化ナト
 リウム、ヨウ化カリウム）の存在、又は、非存在下、 $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ、 0°C
 10 \sim 室温の温度条件下で、0.5 時間 \sim 3 日間で好適に進行する。

脱保護反応は、例えば保護基が Boc 基の場合、適当な溶媒（例えば、1,4-ジオ
 キサン、テトラヒドロフラン等）中、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を用い
 て、 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ、 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温の温度条件下で、10 分 \sim 24 時間で好適に進
 行する。

15 [反応工程式 5]



(式中、 G^1 はアミノ酸の保護基（例えば、t-ブトキシカルボニル (Boc)）又は水
 素原子を示す。 R^{22} は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は、A が一般式 (II) を表すとき環中の $-\text{NH}-$
 を、 R^{23} は、 $-\text{COOH}$ 、又は、 $-\text{NH}_2$ を示し、 R^{22} 、 R^{23} は、どちらかがカルボン酸でどち
 20 らかがアミンを示す。他の各記号は前記と同義である。)

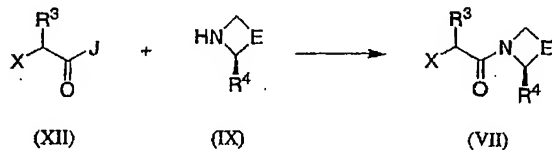
反応工程式 5 は、一般式 (IV-2) で表される化合物又はその塩（アミンの場合）と一般式 (XI) で表される化合物又はその塩（アミンの場合）を反応させて (G^1 がアミノ酸の保護基の場合は、更に脱保護反応を行って)、一般式 (VI) で表される化合物を得る工程である。一般式 (IV-2)、(XI) で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

アミド化反応は、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、 N,N -ジメチルホルムアミド等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在、又は、非存在下、カルボン酸を活性化する縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド又はその塩酸塩、 N,N' -カルボニルジイミダゾール等）を単独で、又は、添加剤（ N -ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等）を組み合わせ用い、 $-10\sim 80^\circ\text{C}$ 、とりわけ、 $0^\circ\text{C}\sim$ 室温の温度条件下で、0.5 時間～3 時間で好適に進行する。

又は、一般式 (IV-2) で表される化合物がカルボン酸 (R^{22} が $-\text{COOH}$) の場合、以下のように反応させることも出来る。即ち、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、 N,N -ジメチルホルムアミド等）中、オキサリルクロライド、チオニルクロライド等を用いて酸クロライド (R^{22} を $-\text{COCl}$) とし、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在、又は、非存在下、一般式 (XI) で表される化合物 (R^{23} は、 $-\text{NH}_2$) 又はその塩と、 $-10\sim 80^\circ\text{C}$ 、とりわけ、 $0^\circ\text{C}\sim$ 室温の温度条件下で、0.5 時間～3 時間で好適に進行する。

脱保護反応は、例えば、 G_1 が Boc 基の場合、適当な溶媒（例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、 $-10\sim 50^\circ\text{C}$ 、とりわけ、 $0^\circ\text{C}\sim$ 室温の温度条件下で、10 分～24 時間で好適に進行する。

[反応工程式 6]

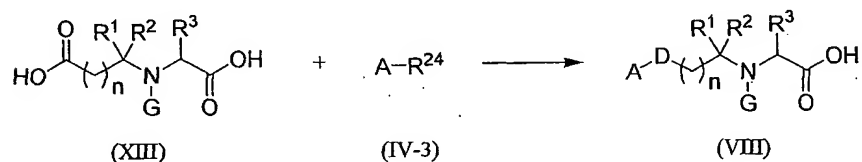


(式中、J は、-OH 又は、ハロゲン原子を示す。他の各記号は前記と同義である。)

反応工程式 6 は、一般式 (XII) で表される化合物と一般式 (IX) で表される化合物又はその塩を反応させて一般式 (VII) で表される化合物を得る工程である。

反応は、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在、又は、非存在下、一般式 (XII) で表される化合物（J が-OH の場合は例えばオキサリクロライドやチオニルクロライド等で酸塩化物とした後）と一般式 (IX) で表される化合物又はその塩とを、-10～80℃、とりわけ、0℃～室温の温度条件下で、0.5 時間～3 日間反応させて一般式 (VII) で表される化合物を得る。

〔反応工程式 7〕



(式中、 R^{24} は、 $-\text{NH}_2$ 、A が一般式 (II) を表すとき環中の-NH-を示す。他の各記号は前記と同義である。)

反応工程式 7 は、一般式 (XIII) で表される化合物と一般式 (IV-3) で表される化合物又はその塩を反応させて一般式 (VIII) で表される化合物を得る工程である。

反応は、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在、又は、非存在下、カルボン酸を活性化する縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド又はその塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等）を単独で、又は、添加剤（N-ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等）を組み合わせ用い、-10～80℃、とりわけ、0℃～室温の温度条件下で、

0.5 時間～3 日間で好適に進行する。

上記それぞれの工程により得られる目的化合物は、通常分離、精製手段により容易に単離することができる。該単離手段としては、一般に慣用される各種の手段のいずれをも採用することができ、その例としては、再結晶、再沈、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等を例示できる。

本発明化合物は、多形 (polymorphism) を示すことができ、また、複数の互変異性体として存在することができる。従って、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、及びそれら任意の混合物等を含有するものである。

- 10 本発明化合物は、その医薬的に許容される塩を含む。医薬的に許容される塩としては、無機酸付加塩 (例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩)、有機酸付加塩 (例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等との塩)、アミノ酸との塩 (例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩) 等が挙げられる。この酸付加塩の形成反応は、常法に従うことができる。
- 15

- 本発明化合物は、DPP-IV 阻害剤として提供することができる。即ち、本発明化合物は強力な DPP-IV 阻害活性を示し、DPP-IV 阻害作用により治療が可能な疾患、
- 20 例えば、糖尿病 (特に 2 型糖尿病)、これに付随する合併症、肥満、自己免疫疾患 (例えば、関節炎、慢性間接リウマチ)、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、移植臓器、組織の拒絶反応等の予防、治療に有用である。

- 本発明の化合物の投与形態としては、「日本薬局方」製剤総則記載の各種投与形態が目的に応じて選択できる。中でも、経口投与製剤とするのが好ましい。そのために、錠剤の形態に成形するに際しては、通例、当該分野で用いられる経口摂取可能な成分を選択すればよい。例えば、乳糖、結晶セルロース、白糖、リン酸カリウム等の賦形剤がそれにあたる。更に、所望により、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤等、通例製剤分野で常用される種々の添加剤を配合してもよい。
- 25

本発明製剤、即ち本発明の医薬組成物中に含有されるべき本発明化合物の量は、

特に限定されず、広範囲より適宜選択される。有効成分化合物の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択されるが、通常、本発明化合物の量が、一日、体重 1 kg 当り約 0.01~500 mg 程度と考えられる。尚、本発明製剤は、一日に 1~4 回に分けて投与することもできる。

- 5 以下に実施例及び中間体実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【中間体実施例 1】

(S)-1-(2'-クロロアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル

- 10 特許 (W098/19998) 記載の方法に従い、L-プロリンアミド (10.0 g) およびクロロアセチルクロライド (7.0 ml) を反応させた後、脱水反応させることにより、表記化合物 (7.7 g, Y. 51%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.0-2.2 (4H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.4-4.5 (2H, m), 4.78 (1H, q).

- 15 ESI/MS(m/z): 173 (M+H) $^+$, 171 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 2】

(R)-1-(2'-クロロアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル

中間体実施例 1 の方法を参考に D-プロリンアミド (3.2 g) およびクロロアセチルクロライド (2.5 ml) を反応させた後、脱水反応させることにより、表記化

- 20 合物 (3.2 g, Y. 66%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.1-2.4 (4H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.7-4.9 (1H, m).

ESI/MS(m/z): 173 (M+H) $^+$.

【中間体実施例 3】

- 25 (S)-3-(2'-クロロアセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル

チアゾリジン-3,4-ジカルボン酸-3-t-ブチルエステル (2.0 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下、N,N'-カルボニルジイミダゾール (1.4 g) を加えた。室温に戻し 6 時間攪拌した。1,4-ジオキサン (10 ml) を加え、氷冷した 28% アンモニア水 (40 ml) に滴下した。室温に戻し 20 時間攪拌した。酢酸エ

チル (60 ml) を加え抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、4-カルバモイルチアゾリジン-3-カルボン酸-t-ブチルエステル (1.6 g, Y. 81%) を得た。

- 上記で得られた 4-カルバモイルチアゾリジン-3-カルボン酸-t-ブチルエステル (1.62 g) に 4N 塩酸/1,4-ジオキサン (3.5 ml) を加え一晩攪拌した。水と 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し (pH7.5~8) 減圧下濃縮した。N,N-ジメチルホルムアミドを加え超音波にかけ、不溶物を濾去した。減圧下濃縮し、チアゾリジン-4-カルボン酸アミド (735 mg, Y. 80%) を得た。

- 中間体実施例 1 の方法を参考に、上記で得られたチアゾリジン-4-カルボン酸アミド (102 mg) およびクロロアセチルクロライド (105 mg) を反応させた後、脱水反応させることにより、表記化合物 (87 mg, Y. 59%) を得た。

ESI/MS (m/z) : 191 (M+H)⁺.

【中間体実施例 4】

(S)-1-(2'-クロロアセチル)アゼチジン-2-カルボニトリル

- 2-カルバモイルアゼチジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル (500 mg) の 1,4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液に氷浴下、4N 塩酸/1,4-ジオキサン (2.5 ml) を加えた。室温で 2 時間攪拌した。5N 水酸化ナトリウムを滴下し、反応溶液を中和した。減圧下濃縮し、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、アゼチジン-2-カルボン酸アミド (161 mg, Y. 65%) を得た。

- 中間体実施例 1 の方法を参考に、上記で得られたアゼチジン-2-カルボン酸アミド (161 mg) およびクロロアセチルクロライド (200 mg) を反応させた後、脱水反応させることにより、表記化合物 (112 mg, Y. 44%) を得た。

ESI/MS (m/z) : 159 (M+H)⁺.

【中間体実施例 5】

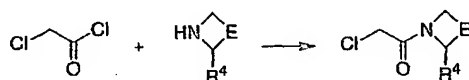
- 25 (S)-1-(2'-プロモ-2'-フェニルアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル

2-プロモ-2-フェニル酢酸 (500 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、オキサリルクロライド (950 μ l)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 滴) を加え室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、ジクロロメタン (20 ml) に希釈した溶液を、(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル (310 mg) とトリエチルアミン (650 μ l) のジク

クロロメタン (30 ml) 溶液に滴下し、室温で 3 時間攪拌した。10%クエン酸水溶液を加えて有機相を分取し、4%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、表記化合物 (770 mg, Y. quant.) を得た。

- 5 ESI/MS (m/z) : 294 (M+H)⁺, 292 (M-H)⁻.

中間体実施例 1 ~ 5 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 1 に示した。(各記号は前記と同義である。)



【表 1】

| 中間体 実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|------------|-----------------------------------|--|
| 6 | 3-(2'-クロロアセチル)チアゾリジン | 166 (M+H) ⁺ 164 (M-H) ⁻ |
| 7 | 1-(2'-クロロアセチル)ピロリジン | 148 (M+H) ⁺ 146 (M-H) ⁻ |
| 8 | 1-(2'-クロロアセチル)ピペラジン-2-カルボ ニトリル | 187 (M+H) ⁺ 185 (M-H) ⁻ |
| 9 | 1-(2'-クロロアセチル)モルフォリン | 164 (M+H) ⁺ 162 (M-H) ⁻ |

10

【中間体実施例 10】

(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル

L-プロリンアミド (23 g) を テトラヒドロフラン (1200 ml) に溶解し、トリ
エチルアミン (22 g) を加え氷冷した。2-ニトロフェニルスルホニルクロライド

- 15 (42 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え有機相を分取し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣にエーテルを加え析出した
結晶を濾取し減圧下乾燥した。得られた結晶 (45 g) をピリジン (890 ml) に溶
解し、イミダゾール (23 g) を加え氷冷した。塩化ホスホリル (31 ml) を滴下し、

室温で2時間撹拌した。氷 (1000 g)、エーテル (2000 ml) を加え有機相を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し残渣にエーテル (4.1 l) を加えて溶解し、不溶物を濾去した。濾液に氷冷下、4N 塩酸/1,4-ジオキサン (130 ml) を滴下し、室温で3時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄した。減圧下乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物の塩酸塩 (20 g, Y. 88%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 2.2-2.3 (2H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 5.0 (1H, t).

【中間体実施例 1 1】

10 ピペリジン-2-カルボニトリル

中間体実施例 3, 10の方法を参考に、ピロリジン-2-カルボン酸 (15 g) から表記化合物の塩酸塩 (4.4 g, Y. 69%) を得た。

ESI/MS (m/z) : 111 ($M+H$) $^+$.

【中間体実施例 1 2】

15 (S)-1-[(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル 2 塩酸塩

2-メチルプロパン-1,2-ジアミン (5.0 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、0°Cで15分間撹拌した。BOC-ON (15 g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液を滴下した後、室温で2時間撹拌した。クロロホルムで希釈して氷冷下、10%クエン酸水溶液で酸性とし有機相を分取した。水相は5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して(2-アミノ-2-メチル-1-プロピル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (7.9 g, Y. 74%) を得た。

^1H NMR; ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.9 (6H, s), 1.4 (9H, s), 2.8 (2H, d), 6.7 (1H, brt).

上記で得られた(2-アミノ-2-メチル-1-プロピル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (7.9 g)、よう化ナトリウム (8.7 g)、炭酸カリウム (8.0 g) をアセトン (230 ml) に懸濁した。氷冷下、(S)-1-(2'-クロロアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル (10 g) のアセトン (80 ml) 溶液を加えてそのまま30分間撹拌した。室温

で15時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、不溶物を濾去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（流出溶媒；ジクロロメタン：メタノール 80：1 → 60：1 → 40：1）に供し(S)-{2-[(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ]-2-メチル-1-プロピル}カルバミン酸-t-ブチルエステル (12 g, Y. 91%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.9 (6H, s), 1.4 (9H, s), 1.9-2.2 (4H, m), 2.9 (2H, d), 3.2-3.5 (4H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, brt).
ESI/MS(m/z) : 325 (M+H)⁺, 323 (M-H)⁻.

上記で得られた(S)-{2-[(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ]-2-メチル-1-プロピル}カルバミン酸-t-ブチルエステル (4.8 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解した。氷冷下、4N 塩酸/1,4-ジオキサン (50 ml) を加えて室温で1時間撹拌した。減圧下濃縮して表記化合物 (4.2 g, Y. 96%) を得た。
¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.4 (6H, s), 2.0-2.3 (4H, m), 3.2 (2H, brs), 3.5-3.6 (2H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.9 (1H, q), 8.5 (2H, brs), 9.4 (1H, brs), 9.5 (1H, brs).
ESI/MS(m/z) : 225 (M+H)⁺.

【中間体実施例 13】

(S)-1-[2-(1,1-ジメチル-2-メチルアミノエチルアミノ)アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(S)-1-[(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル 2 塩酸塩 (1.48 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、ギ酸-4-ニトロフェニルエステル (1.00 g)、炭酸カリウム (1.37 g) を加え、室温で16時間撹拌した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（流出溶媒；ジクロロメタン：メタノール 5：1）に供し(S)-N-{2-[2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ]-2-メチル-1-プロピル}ホルムアミド (693 mg, Y. 55%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 253 (M+H)⁺.

上記で得られた(S)-N-{2-[2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ]-2-メチル-1-プロピル}ホルムアミド (690 mg) を MeOH (30 ml) に溶解し

た。シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (172 mg) を加え、室温にて 6 時間撹拌した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 5:1 → 3:1) に供し表記化合物 (455 mg, Y. 70%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.4 (6H, s), 2.0 (2H, brs), 2.0-2.3 (4H, m),
5 2.50 (3H, s), 3.2 (2H, brs), 3.5-3.6 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.9 (1H, q).
ESI/MS(m/z): 225 (M+H)⁺.

【中間体実施例 1 4】

3-アミノ-3-メチルブタン酸

3-メチルクロトン酸 (12.0 g) をピリジン (40 ml) に溶解し、ベンジルアミン
10 (12.8 g) を加え、120°C で 3 時間撹拌した。室温に戻し、得られた懸濁溶液にアセトンを加え、結晶を濾取、洗浄した。減圧下乾燥し無色結晶として 3-ベンジルアミノ-3-メチルブタン酸 (10.3 g, Y. 42%) を得た。

ESI/MS; 208 (M+H)⁺, 206 (M-H)⁻.

上記で得られた 3-ベンジルアミノ-3-メチルブタン酸 (6.0 g) のエタノール (90
15 ml) 溶液に、6N 塩酸 (5.8 ml) を加えた。ここに、5%パラジウム-炭素 (2.4 g)、酢酸 (46 ml) を加え、水素雰囲気下、50°C で 5 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。析出した結晶をエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し無色結晶として表記化合物 (4.4 g, Y. quant.) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.4 (6H, s), 2.7 (2H, s), 8.3 (3H, brs).

20 ESI/MS(m/z): 118 (M+H)⁺, 116 (M-H)⁻.

【中間体実施例 1 5】

4-メチル-1,4-ペンタンジアミン

4-メチル-4-ニトロペンタン酸メチルエステル (5.00 g) をエタノール (25 ml)
に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え 1 日間撹拌した。減圧下濃縮し、ク
25 ロロホルム、水を加え、水相をクロロホルムで洗浄した。水相に 2N 塩酸 (20 ml) を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、白色結晶として 4-メチル-4-ニトロペンタン酸 (4.32 g, Y. 94%) を得た。

¹H NMR; (CDCl₃) δ (ppm): 1.6 (6H, s), 2.2-2.3 (2H, m), 2.4-2.5 (2H, m),
10.8 (1H, brs).

上記で得られた 4-メチル-4-ニトロペンタン酸 (4.3 g) をジクロロメタンに溶解し、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (6.1 g)、トリエチルアミン (4.5 ml) を加え 1 時間攪拌した。これにベンジルアミン (3.4 g) を加え、1 日間攪拌した。水を加え、2N 塩酸を加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン 1:1.5) に供し、無色オイルとして N-ベン

5
10
10
4.4 (2H, d), 6.0 (1H, brs), 7.3-7.4 (5H, m).
10

上記で得られた N-ベンジル-4-メチル-4-ニトロペンタン酸アミド (2.5 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、0°C に冷却した。1N ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (13 ml) を滴下後、室温で一晩攪拌した。再び 0°C に冷却し、2N 塩酸 (30 ml) を加え、50°C に昇温した。酢酸エチルを加え抽出した。水相に 50% 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色オイルとして

15
15
15
2.0 (2H, dt), 2.6 (2H, t), 7.2-7.4 (5H, m).
15

20
20
20
上記で得られたベンジル-4-メチル-4-ニトロペンチルアミン (1.7 g) と 10% パラジウム-炭素 (500 mg) をエタノールに懸濁し、水素雰囲気下、60°C で 1 日攪拌した。室温に戻し、セライト濾過後、減圧下濃縮した。2N 塩酸を加え酸性とし、エーテルで抽出した。水相に 50% 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、エーテルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、表記化合物 (420 mg, Y. 50%) を得た。

25
25
25
1.2 (6H, s), 1.5-1.6 (4H, m), 2.7-2.8 (2H, m).
25

【中間体実施例 16】

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸アミド (475 mg) をエタノ

ール (5 ml) に溶解し、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え 70℃で 1 時間
攪拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水相に 2N 塩酸を酸性
になるまで加えて析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾
燥し白色結晶として表記化合物 (300 mg, Y. 63%) を得た。

5 ESI/MS; 178 (M+H)⁺, 176 (M-H)⁻.

【中間体実施例 1 7】

2, 5, 7-トリメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-メチルピラゾール (970 mg) とジアセト酢酸エチル (1.7 g) を酢
酸 (5 ml) に溶解し 120℃で 3 時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下濃縮した。

10 残渣にエタノール (5 ml) と 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え 70℃で 1
時間攪拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水相に 2N 塩酸を
酸性になるまで加えて析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗浄した。減圧
下乾燥し白色結晶として表記化合物 (1.6 g, Y. 80%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.4 (3H, s), 2.5 (3H, s), 2.8 (3H, s), 6.5 (1H,
15 s), 13.8 (1H, brs).

ESI/MS (m/z) : 206 (M-H)⁻.

【中間体実施例 1 8】

7-メトキシ-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-メチルピラゾール (970 mg) とアセトマロン酸ジエチル (2.0 g)
20 を酢酸 (5 ml) に溶解し 120℃で 3 時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下濃縮し
て、残渣にエタノールを加え 0℃に冷却した。析出した結晶を濾取し、冷エタノ
ールで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として 7-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル
-1, 3a-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (2.2 g,
Y. 95%) を得た。

25 ¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.3 (3H, t), 2.3 (3H, s), 2.4 (3H, s), 4.2 (2H,
q), 6.0 (1H, s), 12.6 (1H, brs).

ESI/MS (m/z) : 236 (M+H)⁺, 234 (M-H)⁻.

上記で得られた 7-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-1, 3a-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a]
ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (235 mg) をアセトン (5 ml) に懸濁し、

炭酸カリウム (138 mg) を加え室温で 30 分撹拌した。ヨウ化メチル (1.0 ml) を加え 2 時間還流した。室温に冷却し、水を加えクロロホルムで抽出、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた結晶をエタノール (5 ml) に溶解した。5N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え
5 50℃で 1 時間撹拌した。室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水相に 2N 塩酸を酸性になるまで加えて析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (162 mg, Y. 73%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.3 (3H, s), 2.7 (3H, s), 3.7 (3H, s), 6.4 (1H, s).

10 ESI/MS (m/z) : 222 (M+H) $^+$.

【中間体実施例 19】

5,7-ジメチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-フェニルピラゾール (1.6 g) とジアセト酢酸エチル (1.7 g) を酢酸 (5.0 ml) に溶解し 120℃で 3 時間撹拌した。室温に冷却し、減圧下濃縮した。

15 残渣にエタノール (10 ml) と 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え 70℃で 1 時間撹拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水相に 2N 塩酸を酸性になるまで加えて析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (2.1 g, Y. 78%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.6 (3H, s), 2.9 (3H, s), 7.2 (1H, s), 7.4 (1H, t), 7.5 (2H, t), 8.1 (1H, d), 13.9 (1H, brs).

20

ESI/MS (m/z) : 266 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 20】

2-メチル-7-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-メチルピラゾール (389 mg) と(エトキシメチリデン)トリフルオロアセト酢酸エチル (960 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し 70℃で 1.5 時間撹拌した。濃塩酸 (1 ml) を加え、さらに 1 時間撹拌した。室温に冷却し、減圧下濃縮した。残渣にエタノール (10 ml) と 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え 70℃で 1 時間撹拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水相に 2N 塩酸を酸性になるまで加えて析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗

25

浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (102 mg, Y. 42%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.6 (3H, s), 2.9 (3H, s), 7.2 (1H, s), 7.4 (1H, t), 7.5 (2H, t), 8.1 (1H, d), 13.9 (1H, brs).

ESI/MS (m/z) : 244 (M-H) $^-$.

5 【中間体実施例 2 1】

2-*t*-ブチル-5, 7-ジメチルピラゾロ [1, 5-*a*]ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-*t*-ブチルピラゾール (1.6 g) とジアセト酢酸エチル (1.7 g) を酢酸 (5 ml) に溶解し 120°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下濃縮した。

10 残渣にエタノール (10 ml) と 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え 70°C で 1 時間攪拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水相に 2N 塩酸を酸性になるまで加えて析出した結晶を濾取し、水、*n*-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (2.1 g, Y. 78%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.6 (3H, s), 2.9 (3H, s), 7.2 (1H, s), 7.4 (1H, t), 7.5 (2H, t), 8.1 (1H, d), 13.9 (1H, brs).

15 ESI/MS (m/z) : 246 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 2 2】

2-*t*-ブチル-7-メチルピラゾロ [1, 5-*a*]ピリミジン-6-カルボン酸

アセト酢酸エチル (35.4 g) をアセトニトリル (200 ml) に溶解し、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (30.9 g) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、赤色オイルとして 2-ジメチルアミノメチレンアセト酢酸エチル (50.4 g, Y. 99%) を得た。

20 ^1H NMR; (CDCl $_3$ - d_6) δ (ppm) : 1.3 (3H, t), 2.3 (3H, s), 3.1 (6H, brs), 4.2 (2H, q), 7.7 (1H, s).

上記で得られた 2-ジメチルアミノメチレンアセト酢酸エチル (556 mg) と 3-アミノ-5-*t*-ブチルピラゾール (418 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し 70°C で 1.5 時間攪拌した。濃塩酸 (1 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下濃縮した。残渣にエタノール (10 ml) と 5N 水酸化ナトリウム水溶液を (3 ml) 加え 70°C で 1 時間攪拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水相に 2N 塩酸を酸性になるまで加え析出した結晶を濾取し、水、*n*-ヘキ

サンで洗浄した。減圧下乾燥し黄色結晶として表記化合物 (396 mg, Y. 57%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.4 (9H, s), 3.1 (3H, s), 6.8 (1H, s), 8.8 (1H, s), 13.5 (1H, brs).

5 ESI/MS(m/z) : 232(M-H)⁻.

【中間体実施例 2 3】

7-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-フェニルピラゾール (477 mg) と 2-N,N-ジメチルアミノメチレン
アセト酢酸エチル (556 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し 70℃で 1.5 時間攪
10 拌した。濃塩酸 (1 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下
濃縮した。残渣にエタノール (10 ml) と 5N 水酸化ナトリウム水溶液を (3 ml)
加え 70℃で 1 時間攪拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水
相に 2N 塩酸を酸性になるまで加え析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗浄
した。減圧下乾燥し黄色結晶として表記化合物 (463 mg, Y. 61%) を得た。

15 ¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.2 (3H, s), 7.4 (1H, s), 7.5 (3H, m), 8.1 (2H, d), 8.9 (1H, s), 13.6 (1H, brs).

ESI/MS(m/z) : 252(M-H)⁻.

【中間体実施例 2 4】

7-メトキシ-5-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

20 3-アミノ-5-フェニルピラゾール (1.56 mg) とアセトマロン酸ジエチル (2.00 g)
を酢酸 (5.0 ml) に溶解し 120℃で 3 時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下濃縮
した。残渣にエタノールを加え 0℃に冷却した。析出した結晶を濾取し、冷エタ
ノールで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として 7-ヒドロキシ-5-ジメチル-2-フ
ェニル-1,3a-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル
25 (2.73 g, Y. 92%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.3 (3H, t), 2.4 (3H, s), 4.3 (2H, q), 6.7 (1H, s), 7.4 (2H, t), 7.5 (2H, t), 8.0 (1H, d).

上記で得られた 7-ヒドロキシ-5-ジメチル-2-フェニル-1,3a-ジヒドロピラゾ
ロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (297 mg) をアセトン (5 ml)

- に懸濁させ、炭酸カリウム (138 mg) を加え室温で 30 分攪拌した。ヨウ化メチル (1.0 ml) を加え 2 時間還流した。室温に冷却し、水を加えクロロホルムで抽出、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた結晶をエタノール (5 ml) に溶解した。5N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え 50℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水相に 2N 塩酸を酸性になるまで加え析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (121 mg, Y. 45%) を得た。¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.7 (3H, s), 3.8 (3H, s), 7.2 (1H, s), 7.5 (1H, t), 7.5 (2H, dd), 8.0 (2H, d), 13.5 (1H, brs).

10 【中間体実施例 25】

5-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

- 3-アミノ-5-メチルピラゾール (971 mg) のクロロホルム (20 ml) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (2.02 g)、ベンジルオキシカルボニルクロライド (1.71 g) を滴下し 18 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) に供し (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル (1.65 g, Y. 67%) を得た。

- 上記で得られた (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル (600 mg)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (1.80 g) の混合液を 100℃ で 18 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル 3:1) に供し 2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチルピラゾロ-1-イルメチレン)マロン酸ジエチルエステル (700 mg, Y. 67%) を得た。

- 上記で得られた 2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチルピラゾール-1-イルメチレン)マロン酸ジエチルエステル (100 mg) に 4N 塩酸/1,4-ジオキサン (2 ml) を加え、22 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥して 5-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (40 mg, Y. 73%) を得た。

中間体実施例 24 の方法を参考に、上記で得られた 5-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (154 mg) を加水分解し

て表記化合物 (136 mg, Y. quant.) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.3 (3H, s), 6.3 (1H, s), 8.6 (1H, s).

【中間体実施例 2 6】

7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

- 5 中間体実施例 2 4 の方法を参考に、7-メトキシメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを加水分解して表記化合物を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.3 (3H, s), 6.3 (1H, s), 8.8 (1H, s).

【中間体実施例 2 7】

2-ヒドロキシメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

- 10 ナトリウムメトキシド (1.40 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にアセトニトリル (2.04 ml) を加え、1.5 時間還流した。室温に戻し、メトキシ酢酸メチルエステル (2.57 ml) を加え一晩還流した。室温に戻し、水を加え 1N 塩酸で pH7 にして、エーテルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) に供し 4-メトキシ-3-オキソブチロニトリル (1.14 g, Y. 39%) を得た。

上記で得られた 4-メトキシ-3-オキソブチロニトリル (1.14 g) のエタノール (50 ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (0.49 ml) を加え、17 時間還流した。室温に戻し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 50:1) に供し 5-メトキシメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (684 mg, Y. 53%) を得た。

- 25 上記で得られた 5-メトキシメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (684 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に 2-ホルミル-3-オキソプロピオン酸エチルエステル (775 mg) を加え、一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル 4:1) に供し 2-メトキシメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (878 mg, Y. 69%) を得た。

上記で得られた 2-メトキシメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

エチルエステル (20 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、 -70°C で 1M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液 (0.51 ml) を滴下した。攪拌しながら 4.5 時間かけて -70°C から -50°C に昇温した後、2 時間かけて -50°C から室温に昇温した。 0°C に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、2-ヒドロキシメチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (19 mg, Y. quant.) を得た。

上記で得られた 2-ヒドロキシメチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (19 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 ml) を加え、室温で 17 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで洗浄した。水相を 2N 塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を熱酢酸エチルに溶解して濾過した。濾液を減圧下濃縮して表記化合物 (11 mg, Y. 65%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.7 (2H, s), 6.8 (1H, s), 8.8 (1H, d), 9.3-9.4 (1H, m).

15 【中間体実施例 28】

2-メトキシメチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸

中間体実施例 27 の中間体、2-メトキシメチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを中間体実施例 27 の方法を参考に、加水分解して表記化合物を得た。

20 ^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.4 (3H, s), 4.6 (2H, s), 6.8 (1H, s), 8.9 (1H, d), 9.4-9.5 (1H, m).

ESI/MS(m/z) : 206 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 29】

1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

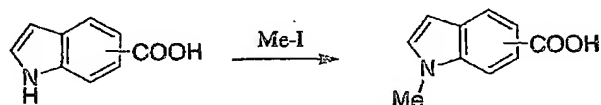
25 1H-インドール-3-カルボン酸 (960 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し 0°C に冷却した。水素化ナトリウム (720 mg) を 2 回に分けて加え、室温に戻し 1 時間攪拌した。再び 0°C に冷却しヨウ化メチル (0.67 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液をゆっくりと滴下し、室温に戻し 2 時間攪拌した。 0°C に冷却し、反応液に氷を加え、さらに水 (50 ml) を加え析出した結晶を濾取し、

水、*n*-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し黄色結晶として表記化合物 (910 mg, Y. 87%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.9 (3H, s), 7.2 (1H, dd), 7.3 (1H, dd), 7.5 (1H, d), 8.0 (1H, d), 8.1 (1H, s), 11.9 (1H, brs).

5 ESI/MS (m/z) : 174 ($M-H$) $^-$.

中間体実施例 29 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 2 に示した。



【表 2】

| 中間体 実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|------------|------------------------|--|
| 30 | 1-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸 | 174 ($M-H$) $^-$ |
| 31 | 1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸 | 176 ($M+H$) $^+$ 174 ($M-H$) $^-$ |
| 32 | 1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸 | 176 ($M+H$) $^+$ 174 ($M-H$) $^-$ |

10

【中間体実施例 33】

1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸

1H-インドール-7-カルボン酸メチルエステル (546 mg) を *N,N*-ジメチルホルム
アミド (8 ml) に溶解し 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (370 mg) を加え、そ
15 のまま 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (0.38 ml) をゆっくりと滴下し、室温に戻
し 2 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して有機相を 2*N* 塩酸、飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下
濃縮した。

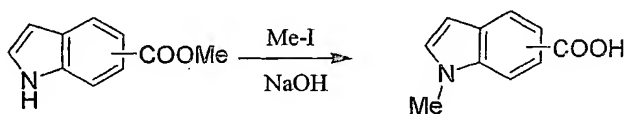
上記化合物に 1,4-ジオキサン (14 ml) と 1*N* 水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml)

を加えて 40℃で 17 時間撹拌した。2N 塩酸で酸性としてクロロホルムで抽出した。
無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。析出物を濾取し、n-ヘキサ
ンで洗浄後、減圧下乾燥して表記化合物 (296 mg, Y. 55%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.8 (1H, s), 6.5 (1H, d), 7.1 (1H, t), 7.4 (1H,
5 d), 7.5 (1H, dd), 7.7 (1H, dd).

ESI/MS (m/z) : 176 (M+H)⁺, 174 (M-H)⁻.

中間体実施例 33 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を合成した。
合成した化合物とデータを表 3 に示した。



10 【表 3】

| 中間体 実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|------------|----------------------------------|--|
| 34 | 4-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 | 204 (M-H) ⁻ |
| 35 | 6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 | 206 (M+H) ⁺ 204 (M-H) ⁻ |
| 36 | 4,6-ジメトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 | 236 (M+H) ⁺ 234 (M-H) ⁻ |
| 37 | 5-メトキシ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 | 220 (M+H) ⁺ 218 (M-H) ⁻ |

【中間体実施例 38】

5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

酢酸 (8.0 ml) に 4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (200 mg)、3,3-ジメ
15 トキシプロピオン酸メチルエステル (194 mg) を加えて 70℃で 4.5 時間撹拌した。
減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; 酢酸エチル : n-ヘ
キサ ン 1 : 5 → 1 : 3) に供し 5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル
エステル (259 mg, Y. 97%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.8 (3H, s), 3.9 (3H, s), 6.8 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.5 (1H, d), 8.0 (1H, s), 11.8 (1H, brs).

ESI/MS(m/z) : 204 (M-H) $^-$.

上記で得られた 5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (121 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し 0°C に冷却した。水素化ナトリウム (47 mg) を加え、そのまま 30 分間撹拌した。ヨウ化メチル (55 μ l) を滴下し、室温に戻して 1 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。

10 上記化合物に 1,4-ジオキサン (4 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加えて 40°C で 18 時間撹拌した。2N 塩酸で酸性として析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して表記化合物 (57 mg, Y. 52%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.7 (3H, s), 3.8 (3H, s), 6.8 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.9 (1H, s), 11.9 (1H, brs).

15 ESI/MS(m/z) : 206 (M+H) $^+$, 204 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 39】

7-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸

文献 (J. Org. Chem., 1996, 61, 5804-5812) 記載の方法に従い、3-メトキシ-4-アンスラニル酸メチルエステルより表記化合物を得た。

20 ^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.9 (3H, s), 4.0 (3H, s), 6.5 (1H, d), 7.2 (1H, s), 7.3 (1H, d), 7.9 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 206 (M+H) $^+$, 204 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 40】

1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-インドール-3-カルボン酸

25 1H-インドール-3-カルボン酸 (208 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (154 mg) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応液にヨウ化ネオペンチル (0.25 ml) を加え、80°C で 15 時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで洗浄した。水相を 1N 塩酸で pH6 にして酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマ

トグラフィー（流出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル 4：1）に供し表記化合物（264 mg, Y. 89%）を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 1.0 (9H, s), 3.9 (2H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.9 (1H, s), 8.2-8.3 (1H, m).

5 ESI/MS(m/z) : 232 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 230 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

【中間体実施例 4 1】

1-イソブチル-1H-インドール-3-カルボン酸

中間体実施例 4 0 の方法を参考に、1H-インドール-3-カルボン酸（251 mg）、ヨウ化イソブチルを用いて表記化合物（121 mg, Y. 36%）を得た。

10 ^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 0.9 (6H, d), 2.2-2.3 (1H, m), 3.9 (2H, d), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.9 (1H, s), 8.2-8.3 (1H, m).

ESI/MS(m/z) : 218 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 216 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

【中間体実施例 4 2】

1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-インドール-5-カルボン酸

15 中間体実施例 4 0 の方法を参考に、1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル（825 mg）、ヨウ化ネオペンチルを用いて表記化合物（473 mg, Y. 43%）を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 1.0 (9H, s), 3.9 (2H, s), 6.6 (1H, d), 7.1 (1H, d), 7.3 (1H, d), 7.9 (1H, dd), 8.4 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 232 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 230 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

20 【中間体実施例 4 3】

1-イソブチル-1H-インドール-5-カルボン酸

中間体実施例 4 0 の方法を参考に、1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル（1.02 g）、ヨウ化イソブチルを用いて表記化合物（375 mg, Y. 30%）を得た。

25 ^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 0.9 (6H, d), 2.1-2.2 (1H, m), 3.9 (2H, d), 6.6 (1H, d), 7.1 (1H, d), 7.3 (1H, d), 7.9 (1H, dd), 8.4 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 218 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 216 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

【中間体実施例 4 4】

1-ベンジルオキシメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル（1.00 g）を N,N-ジメチルホルム

アミド (12 ml) に溶解し 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (0.46 g) を 2 回に分けて加え、そのまま 30 分間攪拌した。ベンジルオキシメチルクロライド (2.4 ml) をゆっくりと滴下し、室温に戻して 2 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。

上記化合物に 1,4-ジオキサン (20 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて 40℃ で 18 時間攪拌した。2N 塩酸で酸性としてクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣は n-ヘキサンから結晶化を行い、減圧下乾燥して表記化合物 (1.3g, Y. 83%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.7 (2H, s), 7.2-7.4 (7H, m), 7.6 (1H, d), 8.0 (1H, d), 8.2 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 282 (M+H)⁺, 280 (M-H)⁻.

【中間体実施例 4 5】

1-メトキシメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (500 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (7.5 ml) に溶解し 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (340 mg) を加え、そのまま 30 分間攪拌した。メトキシメチルクロライド (0.43 ml) をゆっくりと滴下し、室温に戻し 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。

上記化合物に 1,4-ジオキサン (15 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えて 40℃ で 16 時間攪拌した。2N 塩酸で酸性としてクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。析出物を濾取し、エーテルで洗浄後、減圧下乾燥して表記化合物 (342 mg, Y. 58%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.1 (3H, s), 5.6 (2H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.6 (1H, d), 8.0 (1H, d), 8.2 (1H, d).

ESI/MS(m/z) : 206 (M+H)⁺, 204 (M-H)⁻.

【中間体実施例 4 6】

1-アセトキシメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

1H-インドール-3-カルボン酸 (400 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (500 mg) を 2 回に分けて加え、そのまま 30 分間撹拌した。酢酸プロモメチルエステル (0.32 ml) をゆっくりと滴下し 0℃ で 15 分間、室温に戻し 45 分間撹拌した。0℃ に冷却して水を加えた後、2N 塩酸で酸性として酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 50:1) に供し表記化合物 (354 mg, Y. 61%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.0 (3H, s), 6.2 (2H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.6 (1H, d), 7.9 (1H, s), 8.0 (1H, d).

ESI/MS(m/z): 233 (M+H) $^+$.

【中間体実施例 4 7】

1-ベンジルオキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸

1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル (500 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6.0 ml) に溶解した。0℃ に冷却して水素化ナトリウム (230 mg) を加えて 30 分間撹拌した。ベンジルククロメチルエーテル (1.2 ml) を加えて室温で 2 時間撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に 1,4-ジオキサン (10 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えて 40℃ で 22 時間撹拌した。2N 塩酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出物を濾取し、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥して表記化合物 (740 mg, Y. 92%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.4 (2H, s), 5.7 (2H, s), 6.6 (1H, d), 7.2-7.4 (5H, m), 7.6-7.7 (3H, m), 7.8 (1H, d), 8.2 (1H, s).

ESI/MS(m/z): 280 (M-H) $^-$.

25 【中間体実施例 4 8】

1-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸

中間体実施例 4 7 で得られた 1-ベンジルオキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸 (380 mg) をエタノール (6.5 ml) に懸濁した。10%パラジウム-炭素 (190 mg) を加えて水素雰囲気下、60℃ で 47 時間撹拌した。不溶物を濾去し、減圧下濃

縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（流出溶媒；ジクロロメタン：メタノール 50：1）に供し表記化合物（120 mg, Y. 48%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.5 (2H, s), 6.5 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.7 (1H, d), 8.2 (1H, s).

5 【中間体実施例 4 9】

1-メトキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸

1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル（500 mg）と、クロロメチルメチルエーテル（0.43 ml）から中間体実施例 4 5 の方法を参考に表記化合物（190 mg, Y. 70%）を得た。

10 ^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.5 (2H, s), 6.5 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.7 (1H, d), 8.2 (1H, s).

【中間体実施例 5 0】

1-(2,2-ジメチル)プロピル-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸

5-メトキシ-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル（357 mg）を N,N-ジメチルホルムアミド（17 ml）に溶解した。水素化ナトリウム（209 mg）を 3 回に分けて加え、そのまま 15 分間攪拌した。ヨウ化ネオペンチル（0.35 ml）を滴下し 80°C で 15 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン 1：3）に供し 1-(2,2-ジメチル)プロピル-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸ネオペンチルエステル（114 mg, Y. 20%）、1-(2,2-ジメチル)プロピル-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル（130 mg, Y. 27%）を得た。

25 上記で得られた 1-(2,2-ジメチル)プロピル-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸ネオペンチルエステル（114 mg）に 1,4-ジオキサン（2.5 ml）と 1N 水酸化ナトリウム水溶液（2.5 ml）を加えて 40°C で 15 時間攪拌した。エタノール（3 ml）を加えて 70°C で 24 時間攪拌した。2N 塩酸で酸性としてクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して表記化合物（73 mg, Y. 81%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.9 (9H, s), 3.7 (3H, s), 4.0 (2H, s), 6.8 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.8 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 262 (M+H) $^+$, 260 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 5 1】

5 1-(2,2-ジメチル)プロピル-5-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

中間体実施例 5 0 の方法と同様にして 5-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルより表記化合物を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.9 (9H, s), 2.4 (3H, s), 4.0 (2H, s), 7.0 (1H, d), 7.4 (1H, d), 7.8 (1H, s), 7.8 (1H, s).

10 ESI/MS(m/z) : 246 (M+H) $^+$, 244 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 5 2】

1-(2,2-ジメチル)プロピル-5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボン酸

1-(2,2-ジメチル)プロピル-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸 (102 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶解して -78°C に冷却した。1M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液 (1.2 ml) をゆっくりと滴下して、-78°C から 0°C に戻しながら 1 時間攪拌した。クロロホルムで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、有機相を分取した。水相は 2N 塩酸で酸性としてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して表記化合物 (78 mg, Y. 80%) を得た。

15 ^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.9 (9H, s), 3.9 (2H, s), 6.6 (1H, dd), 7.3-7.4 (2H, m), 7.8 (1H, s), 8.9 (1H, brs).

ESI/MS(m/z) : 248 (M+H) $^+$, 246 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 5 3】

1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

1H-インドール-3-カルボン酸 (400 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を氷冷下、水素化ナトリウム (218 mg) を加え 30 分攪拌した。2,2-ジメチルプロピオン酸クロロメチルエステル (373 mg) を加え室温に戻し 2 時間攪拌した。水を加え水相をエーテルで洗浄した。水相を 2N 塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、橙色結晶として表記化合物 (540 mg, Y. 79%) を得た。

ESI/MS (m/z) : 276 (M+H)⁺, 274 (M-H)⁻.

【中間体実施例 5 4】

1-t-ブトキシカルボニルメチル-1H-インドール-5-カルボン酸

1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (600 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (115 mg) を加え 30 分撹拌した。プロモ酢酸-t-ブチルエステル (562 mg) を加えて 2 時間撹拌した。水を加えて、水相を中性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、1-t-ブトキシカルボニルメチル-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (944 mg, Y. quant.) を得た。

- 10 上記で得られた 1-t-ブトキシカルボニルメチル-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (800 mg) をエタノールに溶解し、5%パラジウム-炭素 (160 mg) を加え水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して、表記化合物 (670 mg, Y. quant.) を得た。

ESI/MS (m/z) : 276 (M+H)⁺, 274 (M-H)⁻.

- 15 【中間体実施例 5 5】

1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸

- 1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸 (100 mg) にジクロロメタン (2 ml) とトリエチルシラン (1 ml) を加えた。0℃に冷却してトリフルオロ酢酸 (1 ml) を滴下し、室温に戻して 2 時間撹拌した。減圧下濃縮し、析出物を濾取した。エーテルで洗浄後、減圧下乾燥して表記化合物 (66 mg, Y. 65%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.7 (3H, s), 2.9 (2H, t), 3.4 (2H, t), 6.4 (1H, d), 7.5 (1H, s), 7.6 (1H, d).

ESI/MS (m/z) : 178 (M+H)⁺, 176 (M-H)⁻.

【中間体実施例 5 6】

- 25 1-アセチル-1H-インドール-3-カルボン酸

1H-インドール-3-カルボン酸 (400 mg)、酢酸ナトリウム (0.96 g) を無水酢酸 (4.8 ml) に懸濁した。110℃で 16 時間撹拌した後、クロロホルムで抽出した。有機相を 2N 塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 50:1)

に供し表記化合物 (170 mg, Y. 34%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.7 (3H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m).

ESI/MS(m/z) : 202 (M-H) $^-$.

5 【中間体実施例 5 7】

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸

1H-インドール-5-カルボン酸 (2.0 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解した。ベンジルクロライド (1.53 ml)、炭酸カルシウム (3.4 g) を加えて室温で 39 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出してきた固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥してインドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (2.6 g, Y. 85%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.3 (2H, s), 6.6 (1H, s), 7.3-7.5 (7H, m), 7.7 (1H, d), 8.3 (1H, s), 11.5 (1H, brs).

15 ESI/MS(m/z) : 252 (M+H) $^+$, 250 (M-H) $^-$.

上記で得られたインドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (1.0 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した。0°C に冷却して水素化ナトリウム (0.32 g) を加えて 30 分間攪拌した。アセチルクロライド (1.3 ml) を加えて室温で 8 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機相は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; 酢酸エチル : n-ヘキサン 1 : 7 \rightarrow 1 : 4) に供し 1-アセチル-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (1.1 g, Y. 97%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.6 (3H, s), 5.3 (2H, s), 6.9 (1H, d), 7.3-7.5 (5H, m), 7.9 (1H, dd), 7.9 (1H, d), 8.3 (1H, d), 8.4 (1H, d).

25 ESI/MS(m/z) : 294 (M+H) $^+$, 292 (M-H) $^-$.

上記で得られた 1-アセチル-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (550 mg) をエタノール (9 ml) に懸濁した。10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、減圧下濃縮した。析出

した結晶を濾取し、エーテルで洗浄後、減圧下乾燥して表記化合物 (180 mg, Y. 48%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.1 (3H, s), 3.1 (2H, t), 4.1 (2H, t), 7.7-7.8 (2H, m), 8.0 (1H, d).

5 ESI/MS (m/z) : 206 (M+H) $^+$, 204 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 5 8】

1-アセチル-1H-インドール-5-カルボン酸

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (100 mg) を 1,4-ジオキサン (3 ml) に懸濁して 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (445 mg) を加えて 110°C で 16 時間攪拌した。固形物を濾去した後、減圧下濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; ジクロロメタン: メタノール 20 : 1) に供し表記化合物 (98 mg, Y. 99%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.6 (3H, s), 6.8 (1H, d), 7.9 (1H, d), 7.9 (1H, d), 8.2 (1H, s), 8.3 (1H, d).

15 ESI/MS (m/z) : 203 (M+H) $^+$, 202 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 5 9】

1-ベンゾイル-1H-インドール-5-カルボン酸

1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (300 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (58 mg) を加え 30 分攪拌した。ベンゾイルクロライド (202 mg) を加えて 2 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈して有機相を 2N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し淡橙色結晶として 1-ベンゾイル-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (500 mg, Y. quant.) を得た。

25 上記で得られた 1-ベンゾイル-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (100 mg) をエタノールに溶解し、5%パラジウム-炭素 (20 mg) を加え水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、白色結晶として表記化合物 (50 mg, Y. 66%) を得た。

ESI/MS (m/z) : 266 (M+H) $^+$, 264 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 6 0】

1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-1H-インドール-5-カルボン酸

1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (276 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (53 mg) を加え 30 分撹拌した。2,2-ジメチルプロピオニルクロライド (162 mg) を加えて 2 時間撹拌した。水を加えて、水相を中性にし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、淡橙色結晶として 1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (320 mg, Y. 87%) を得た。

上記で得られた 1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル (220 mg) をエタノールに溶解し、5%パラジウム-炭素 (44 mg) を加え水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して、表記化合物 (140 mg, Y. 86%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 246 (M+H)⁺, 244 (M-H)⁻.

【中間体実施例 6 1】

15 4-メトキシベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 (1.0 g) とチオシアン酸アンモニウム (910 mg) をメタノール (15 ml) に溶解した。これに、0℃で臭素 (0.30 ml) のメタノール (3.0 ml) 溶液をゆっくり滴下した。その後、室温で 2 時間撹拌し、氷 (50 g) を加えた。析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥して得られた白色結晶 (760 mg) を水 (3.0 ml) とエタノール (3.0 ml) の混合溶媒中、硫化ナトリウム (1.6 g) と 90℃で 2 時間撹拌した。冷却後、90%ギ酸で酸性にし、析出した結晶を濾取、減圧下乾燥し、黄色結晶として 4-アミノ-5-メルカプト-3-メトキシ安息香酸 (670 mg, Y. 57%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.8 (3H, s), 7.1 (1H, brs), 7.4 (1H, brs).

25 ESI/MS(m/z) : 200 (M+H)⁺, 198 (M-H)⁻.

上記で得られた 4-アミノ-5-メルカプト-3-メトキシ安息香酸 (670 mg) を 90%ギ酸 (6.0 ml) 中、50℃に加熱し、これに、亜鉛粉末 (15 mg) を加えた。100℃で 2 時間撹拌し、室温に冷却後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥し、白色結晶として表記化合物 (470 mg, Y. 67%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.0 (3H, s), 7.5 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 210 (M+H) $^+$, 208 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 6 2】

5 5-メトキシベンゾチアゾール-6-カルボン酸

中間体実施例 6 1 と同様の方法で、4-アミノ-2-メトキシ安息香酸 (2.8 g) から表記化合物 (1.3 g, Y. 38%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 210 (M+H) $^+$, 208 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 6 3】

10 4-メトキシ-2-メチルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (500 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し-78℃に冷却した。無水酢酸 (0.26 ml) を加え、30 分かけて室温に戻し、3 時間攪拌した。減圧下濃縮し、白色結晶として表記化合物 (550 mg, Y. 99%) を得た。

15 ^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.8 (3H, s), 3.9 (3H, s), 7.4 (1H, s), 8.2 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 222 (M-H) $^-$.

【中間体実施例 6 4】

4-メトキシ-2-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

20 4-アミノ-3-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (400 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し-78℃に冷却した。無水トリフルオロ酢酸 (0.31 ml) を加え、30 分かけて室温に戻し、30 分間攪拌した。減圧下濃縮し、白色結晶として表記化合物 (550 mg, Y. 99%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.0 (3H, s), 7.6 (1H, s), 8.5 (1H, s).

25 【中間体実施例 6 5】

2-メチルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ安息香酸 (13 g) とチオシアン酸アンモニウム (6.9 g) をメタノール (200 ml) に懸濁し、氷浴中で-15℃に冷却した。臭素 (4.7 ml) を含むメタノール溶液 (40 ml) をゆっくりと滴下した。室温に戻し、2 時間攪拌し、氷水 (500 ml)

を加え、析出した結晶を濾取し、水、*n*-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として4-アミノ-3-チオシアナト安息香酸 (9.4 g, Y. 53%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.6 (2H, brs), 6.8 (1H, d), 7.7 (1H, dd), 7.9 (1H, d).

5 ESI/MS(m/z) : 193 (M-H)⁻.

硫化ナトリウム (25 g) を水 (60 ml) とエタノール (60 ml) に懸濁し、40℃で、硫化ナトリウムが溶解したことを確認した後、上記で得られた 4-アミノ-3-チオシアナト安息香酸 (10 g) を加えた。90℃に昇温しそのまま2時間攪拌した。室温に戻し、90%ギ酸溶液を酸性になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水、*n*-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し淡黄色結晶として 4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (8.8 g, Y. 96%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.6 (2H, brs), 6.8 (1H, d), 7.7 (1H, dd), 7.9 (1H, d).

ESI/MS(m/z) : 168 (M-H)⁻.

15 上記で得られた 4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (170 mg) とチオアセトアミド (83 mg) をエチレングリコール (1.5 ml) に懸濁した。濃塩酸 (0.1 ml) を加え 100℃で7時間攪拌した。室温に戻し、冷水を加え析出した結晶を濾取し、水、*n*-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (150 mg, Y. 78%) を得た。

20 ESI/MS(m/z) : 192 (M-H)⁻.

【中間体実施例 6 6】

4-メトキシ-2-フェニルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (600 mg) とチオベンズアミド (450 mg) をエチレングリコール (10 ml) に懸濁した。濃塩酸 (1.0 ml) を加え 60℃
25 で7時間攪拌した。室温に戻し、冷水を加え析出した結晶を濾取し、水、*n*-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (280 mg, Y. 32%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.0 (3H, s), 7.5 (1H, d), 7.5-7.6 (3H, m), 8.1-8.2 (2H, m), 8.3 (1H, d).

ESI/MS(m/z) : 284 (M-H) ⁻.

【中間体実施例 6 7】

2-フェニルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

中間体実施例 6 6 と同様の方法で 4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (1.7 g) から表記化合物 (1.9 g, Y. 74%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 254 (M-H) ⁻.

【中間体実施例 6 8】

2-オキシノ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (680 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し炭酸カリウム (550 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。-78℃に冷却し、トリホスゲン (400 mg) を加え 1 時間攪拌した。室温に戻し、減圧下溶媒を 3 分の 1 になるまで濃縮した。水 (20 ml) とギ酸を酸性になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水、n-ヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (740 mg, Y. 95%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.3 (1H, brs), 7.1 (1H, d), 7.8 (1H, d), 8.1 (1H, s).

ESI/MS(m/z) : 194 (M-H) ⁻.

【中間体実施例 6 9】

1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

4-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル (7.0 g)、水酸化ナトリウム (5.7 g)、炭酸カリウム (4.9 g)、テトラブチルアンモニウムブロマイド (0.22 g) をトルエン (100 ml) に懸濁した。40℃で 1 時間攪拌した後、ジメチル硫酸 (7.7 ml) を加えて 2 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して 4-メチルアミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル (7.3 g, Y. 97%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.0 (d, 3H), 3.8 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.5-8.7 (brs, 1H), 8.6 (d, 1H).

ESI/MS(m/z) : 325 (M+H) ⁺, 323 (M-H) ⁻.

上記で得られた 4-メチルアミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル (6.3 g) を

1,4-ジオキサン (125 ml) に懸濁した。20%水酸化パラジウム (6.3 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 91 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; 酢酸エチル : n-ヘキサン 1 : 4 → 2 : 3) に供し 3-アミノ-4-メチルアミノ安息香酸メチルエステル (3.3 g, Y. 62%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 181 (M+H)⁺, 179 (M-H)⁻.

上記で得られた 3-アミノ-4-メチルアミノ安息香酸メチルエステル (3.3 g) をギ酸 (96 ml) に溶解した。水 (4 ml) を加えて 90℃で 3 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (3.4 g, Y. 97%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.8 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.3 (s, 1H).

ESI/MS(m/z) : 191 (M+H)⁺.

上記で得られた 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (500 mg) をメタノール (10 ml) に溶解した。1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加えて室温で 4 時間攪拌した。水を加えた後、ギ酸で酸性にした。析出物を濾取し、減圧下乾燥して表記化合物 (367 mg, Y. 79%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.8 (s, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.3 (s, 1H).

【中間体実施例 70】

2-メチルベンゾオキサゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸 (4.9 g) を酢酸 (250 ml) に加えて 130℃で 3 日間攪拌した。減圧下濃縮し、析出物を濾取した。メタノールとクロロホルムに溶解した。減圧下濃縮し、析出物を濾取し、メタノールで洗淨し、減圧下乾燥して表記化合物 (3.5 g, Y. 62%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.6 (s, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H).

ESI/MS(m/z) : 178 (M+H)⁺, 176 (M-H)⁻.

【中間体実施例 7 1】

5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

4-メチルフタル酸無水物 (3.0 g)、尿素 (1.2 g) にキシレン (15 ml) を加え、150℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶を濾取し、エタノール、水で洗淨した。減圧下乾燥し、白色結晶として 4-メチルフタルイミド (2.4 g, Y. 82%) を得た。

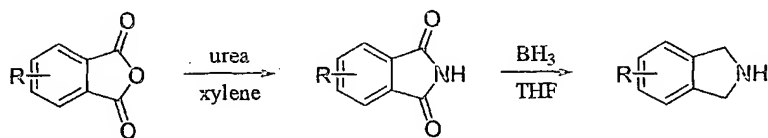
^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 2.5 (3H, s), 7.5 (1H, d), 7.6 (1H, s), 7.7 (1H, s).

上記で得られた 4-メチルフタルイミド (1.8 g) をテトラヒドロフラン (3 ml) に懸濁し、1N ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (30 ml) を室温に加え、60℃で一晩攪拌した。0℃に冷却し、メタノール (2.8 ml)、6N 塩酸 (3.2 ml) を加え、1時間還流した。0℃に冷却し、6N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン→ジクロロメタン:メタノール 10:1→5:1) に供し表記化合物 (400 mg, Y. 27%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 2.3 (3H, s), 2.7 (1H, brs), 7.0 (1H, d), 7.1 (1H, s), 7.2 (1H, d).

ESI/MS (m/z) : 134 ($M+H$) $^+$.

中間体実施例 7 1 の方法を参考に下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 4 に示した。(各記号は前記と同義である。)



【表 4】

| 中間体実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|--------|------------------------------------|------------------------|
| 72 | 5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 138 (M+H) ⁺ |
| 73 | 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 199 (M+H) ⁺ |
| 74 | 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 155 (M+H) ⁺ |
| 75 | 5-t-ブチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 176 (M+H) ⁺ |
| 76 | 4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 138 (M+H) ⁺ |
| 77 | 4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 134 (M+H) ⁺ |
| 78 | 4,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 189 (M+H) ⁺ |
| 79 | 4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 136 (M+H) ⁺ |
| 80 | 5-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 150 (M+H) ⁺ |
| 81 | 5-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 188 (M+H) ⁺ |
| 82 | 4,5,6,7-テトラクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 258 (M+H) ⁺ |
| 83 | 5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 199 (M+H) ⁺ |
| 84 | 4-ヒドロキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 150 (M+H) ⁺ |
| 85 | 4-メトキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール | 164 (M+H) ⁺ |

【中間体実施例 86】

5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

- 5 3,4-ジメチルアニソール (3.0 g) を四塩化炭素中、N-ブロモコハク酸イミド (7.9 g)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (50 mg) を加え一晩還流した。室温に冷却後、不溶物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル 25:1 → 20:1) に供し、1,2-ビスブromoメチル-4-メトキシベンゼン (1.2 g, Y. 19%) を得た。

- 10 ¹H NMR; (CDCl₃) δ (ppm): 3.8 (3H, s), 4.6 (2H, s), 4.6 (2H, s), 6.8 (1H, dd), 6.9 (1H, d), 7.2 (1H, d).

水素化ナトリウム (0.35g) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.2 ml) に懸濁し、

- p-トルエンスルホアミド (0.71 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加え室温で 30 分間攪拌した。60℃で 1 時間攪拌後、上記で得られた 1,2-ビスブ
ロモメチル-4-メトキシベンゼン (1.2 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml)
溶液を 60℃で加えた。室温で 3 時間攪拌後、酢酸エチルを加え水で洗浄した。有
5 機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮してスルホニル誘導体を得た。
これをフェノール (0.54 g)、n-プロパノール (0.72 ml)、48%臭化水素酸 (4.0 ml)
と混合し、100℃で 2 時間攪拌した。冷却後、酢酸エチルで洗浄した。水相をアル
カリ性にし、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮
し、表記化合物 (89 mg, Y. 14%) を得た。
- 10 ¹H NMR: (CDCl₃) δ (ppm) : 3.8 (3H, s), 4.1-4.2 (4H, m), 6.7-6.8 (2H, m),
7.1-7.2 (1H, m).

【中間体実施例 8-7】

4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

- 3,4-ジメチルアニソールから、中間体実施例 8-6 と同様の方法により、4-メト
15 キシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを合成した。
¹H NMR: (CDCl₃) δ (ppm) : 3.8 (3H, s), 4.2-4.3 (4H, m), 6.7-7.2 (3H, m).

【中間体実施例 8-8】

2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン

- 文献 (Tetrahedron, 1993, 49, 1807-1820) 記載の方法に従い 1-テトラロン
20 (3.3 ml) から表記化合物 (2.0 g, Y. 55%) を得た。
ESI/MS(m/z) : 148 (M+H)⁺.

【中間体実施例 8-9】

3-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン

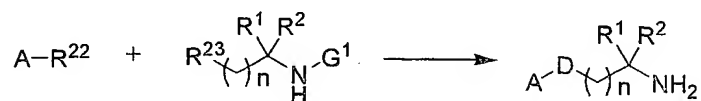
- 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール (543 mg) と 3-アミノ-3-メチルブタン酸 (700
25 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解した。これに 0℃で N-(3-ジメ
チルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (876 mg) とヒドロキシ
ベンゾトリアゾール (698 mg) を加えた後、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、
残渣に水と酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、水相に飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液を加え pH9 とし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

減圧下濃縮し、褐色油状物として、表記化合物 (0.60 g, Y. 60%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 1.2 (6H, s), 2.4 (2H, s), 4.7-4.8 (4H, m), 7.2-7.3 (4H, m).

ESI/MS (m/z) : 219 ($M+H$) $^+$.

- 5 中間体実施例 89 の方法を参考して下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 5 及び表 6 に示した。(各記号は前記と同義である。)



【表 5】

| 中間体実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|--------|---|--------------------|
| 90 | 3-アミノ-3-メチル-1-(5-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ブタン-1-オン | 233 ($M+H$) $^+$ |
| 91 | 3-アミノ-1-(5-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 237 ($M+H$) $^+$ |
| 92 | 3-アミノ-1-(5-ブロモ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 298 ($M+H$) $^+$ |
| 93 | 3-アミノ-1-(5-クロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 254 ($M+H$) $^+$ |
| 94 | 3-アミノ-1-(5-ヒプチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 275 ($M+H$) $^+$ |
| 95 | 3-アミノ-1-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 237 ($M+H$) $^+$ |
| 96 | 3-アミノ-3-メチル-1-(4-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ブタン-1-オン | 233 ($M+H$) $^+$ |
| 97 | 3-アミノ-1-(4,7-ジクロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 288 ($M+H$) $^+$ |

【表 6】

| 中間体実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|--------|---|------------------------|
| 98 | 3-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 235 (M+H) ⁺ |
| 99 | 3-アミノ-1-(5-ヒドロキシメチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 249 (M+H) ⁺ |
| 100 | 3-アミノ-3-メチル-1-(5-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ブタン-1-オン | 287 (M+H) ⁺ |
| 101 | 3-アミノ-3-メチル-1-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ブタン-1-オン | 357 (M+H) ⁺ |
| 102 | 3-アミノ-1-(5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 288 (M+H) ⁺ |
| 103 | 3-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 249 (M+H) ⁺ |
| 104 | 3-アミノ-1-(4-メトキシ-6-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 263 (M+H) ⁺ |
| 105 | 3-アミノ-1-(5-メトキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 249 (M+H) ⁺ |
| 106 | 3-アミノ-1-(4-メトキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 249 (M+H) ⁺ |
| 107 | 3-アミノ-1-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン | 233 (M+H) ⁺ |
| 108 | 2-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン | 205 (M+H) ⁺ |
| 109 | 2-アミノ-2-メチル-1-(1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル)プロパン-1-オン | 233 (M+H) ⁺ |
| 110 | 4-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-4-メチルペンタン-1-オン | 233 (M+H) ⁺ |

【中間体実施例 111】

2-メチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(2-アミノ-2-メチルプロピ

5 ル)アミド

2-メチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.18 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた。0℃に冷却し、オキサリルクロライド (10 μl) のジクロロメタン溶液 (3 ml) を 10 分間で滴下

し、そのまま 0℃で 1 時間撹拌した。その後、室温で 5 時間撹拌し、酸クロライドを調整した。2-アミノ-2-メチルプロピルアミン (0.11 g) をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン (0.33 ml) を加え、-78℃に冷却した。これに、調整した酸クロライド溶液を 30 分間で滴下し、そのまま 30 分間撹拌した。室温まで
5 昇温し、室温で 1 時間撹拌した。水を加え 2N 塩酸で水相を酸性とした。クロロホルムで洗浄後、水相を 5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、黄色結晶として表記化合物 (0.14 g, Y. 56%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 248 (M+H)⁺.

10 【中間体実施例 1 1 2】

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(1-アミノシクロペンチルメチル)アミド

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.31 g) をテトラヒドロフラン (7 ml) に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミド (0.04 ml) を加えた。これ
15 に、氷冷下、オキサリルクロライド (200 μl) のテトラヒドロフラン (0.8 ml) 溶液を滴下し、同温で 1 時間撹拌後、室温で 2 時間撹拌した。-60℃以下で、炭酸カリウム (0.54 g) を加えた後、1- (アミノメチル) シクロペンチルアミン (0.22 g) のテトラヒドロフラン (0.8 ml) 溶液を滴下した。-60℃以下で 30 分間撹拌後、室温で 22 時間撹拌した。氷浴中で水 (6 ml) を加え、6N 塩酸で pH2 とした。ク
20 ロロホルムで洗浄し、水相を 5N 水酸化ナトリウム水溶液で pH12 とし、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し表記化合物 (57 mg, Y. 12%) を得た。

¹H NMR; (CDCl₃) δ (ppm) : 1.4-1.8 (8H, m), 2.5 (3H, s), 3.2-3.3 (2H, m), 6.5, 8.8, 9.2 (3H, s).

25 ESI/MS(m/z) : 274(M+H)⁺, 272(M-H)⁻.

【中間体実施例 1 1 3】

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(4-アミノ-4-メチルベンチル)アミド

2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (177 mg) をテトラヒドロ

- フラン (5 ml) に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた。氷冷下、オキサリルクロライド (100 μ l) を加え、室温で 30 分撹拌した。再び、氷冷し、4-メチル-1,4-ペンタンジアミン (116 μ l) とトリエチルアミン (0.21 ml) を加え室温で一晩撹拌した。水、2N 塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで洗浄した。
- 5 水相を 5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物 (151 mg, Y. 55%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 1.1 (6H, s), 1.7 (4H, m), 2.5 (3H, s), 3.4 (2H, dd), 6.5 (1H, s), 8.4 (1H, brs), 8.7 (1H, d), 9.1 (1H, d).

- 10 ESI/MS (m/z) : 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 274 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

【中間体実施例 1 1 4】

2-アミノ-3-[(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル

- ベンゾチアゾール-6-カルボン酸 (358 mg)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (382 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (306 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、氷冷下、30 分間撹拌した。3-アミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルエステル (560 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液を加え、氷冷～室温で 17 時間撹拌した。減圧下濃縮後、水、酢酸エチルを加え有機相を抽出した。10% クエン酸水溶液、4% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し 3-[(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)アミノ]-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルエステル (750 mg, Y. 98.8%) を得た。
- 15
- 20

- 上記で得られた 3-[(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)アミノ]-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルエステル (730 mg) を、氷冷したトリフルオロ酢酸 (6 ml) に加え、1 時間撹拌した。減圧下濃縮後、氷冷下、エーテルを加えて析出した結晶化を濾取し、減圧下乾燥し表記化合物 (817 mg, Y. quant.) を得た。
- 25

ESI/MS (m/z) : 394 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【中間体実施例 115】

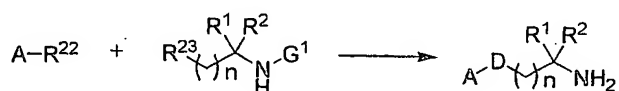
3-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)プロパン-1-オン

3-*t*-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 (1.90 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液に、0°C で *N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.94 g) を加えた。2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール (1.00 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液を加えた。室温に戻し、一晚攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に水、ジクロロメタンを加えた。有機相を分取し、10%クエン酸水溶液、4%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。エーテルを加えて析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥して淡橙色結晶として [3-(1,3-ジヒドロイソインドール)-3-オキソプロピル]カルバミン酸-*t*-ブチルエステル (1.33 g, Y. 55%) を得た。

上記で得られた [3-(1,3-ジヒドロイソインドリル)-3-オキソプロピル]カルバミン酸-*t*-ブチルエステル (1.33 g) を、氷冷したトリフルオロ酢酸 (6 ml) に加え、そのまま 30 分間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣にエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥して、表記化合物 (1.38 g, Y. 99%) を得た。

ESI/MS (*m/z*): 191 (*M*+*H*)⁺.

中間体実施例 115 の方法を参考に下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 7 に示した。(各記号は前記と同義である。)



20 【表 7】

| 中間体 実施例 | 化合物名 | ESI/MS (<i>m/z</i>) |
|------------|---|--|
| 116 | 3-アミノ-1-(3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イソキノリン-2-イル)プロパン-1-オン | 205 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ |
| 117 | 3-アミノ-1-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)プロパン-1-オン | 191 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ |
| 118 | 4-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ブタン-1-オン | 205 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ |
| 119 | 3-アミノ- <i>N</i> -ベンゾチアゾール-2-イルプロピオンアミド | 222 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ |

【中間体実施例 120】

3-アミノ-1-インドール-1-イルプロパン-1-オン

中間体実施例 117 の中間体として得られた [3-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-3-オキソプロピル]カルバミン酸-t-ブチルエステル (290 mg)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノ (510 mg) をクロロホルム (40 ml) に懸濁し、30 時間還流した。室温に冷却後、不溶物を濾去し、濾液を水で洗浄後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン→ジクロロメタン:メタノール 10:1) に供し (3-インドール-1-イル-3-オキソプロピル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (270 mg, Y. 95%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 289 (M+H)⁺, 287 (M-H)⁻.

上記で得られた (3-インドール-1-イル-3-オキソプロピル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (260 mg) を、氷冷したトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) に加え、そのまま 1 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣にエーテルを加え析出した白色結晶を濾取した。減圧下乾燥して表記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (260 g, Y. 94%) を得た。

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.2-3.3 (2H, m), 3.4 (2H, t), 6.8 (1H, d), 7.2 (1H, t), 7.3 (1H, t), 7.6 (1H, d), 7.8 (3H, brs), 7.9 (1H, d), 8.3 (1H, d).

ESI/MS(m/z) : 189 (M+H)⁺, 187 (M-H)⁻.

20 【中間体実施例 121】

1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド

1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (4.00 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に氷冷下、ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.55 g)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (4.45 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌後、(2-アミノエチル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (3.65 ml) を加え室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル及び水を加えた。有機相を 10%クエン酸水溶液、4%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、無色結晶

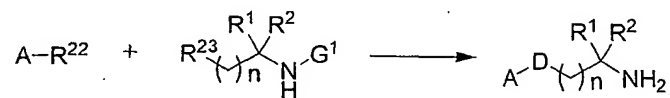
として {2-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]エチル}カルバミン酸-t-ブチルエステル (4.02 g, Y. 57%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.4 (9H, s), 2.5 (3H, s), 3.4-3.6 (4H, m), 4.1 (3H, s), 5.0, 7.5 (2H, brs), 8.4 (1H, s), 9.0 (1H, s).

- 5 上記で得られた {2-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]エチル}カルバミン酸-t-ブチルエステル (4.02 g) を、氷冷したトリフルオロ酢酸 (20 ml) に加え、そのまま 2 時間撹拌した。減圧下濃縮し、エーテルを加え析出した結晶を濾取した。減圧下乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (3.52 g, Y. 84%) を得た。

- 10 ^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.5 (3H, s), 3.0-3.1 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 4.0 (3H, s), 7.8 (3H, brs), 8.7 (1H, s), 8.8 (1H, brt), 9.0 (1H, s).

中間体実施例 121 の方法を参考に下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 8 に示した。(各記号は前記と同義である。)



【表 8】

| 中間体 実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|------------|---|------------------------|
| 122 | ベンゾチアゾール-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 222 (M+H) ⁺ |
| 123 | 2-メチルベンゾチアゾール-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 236 (M+H) ⁺ |
| 124 | 5-メトキシベンゾチアゾール-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 252 (M+H) ⁺ |
| 125 | 4-メトキシベンゾチアゾール-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 252 (M+H) ⁺ |
| 126 | 2-フェニルベンゾチアゾール-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 298 (M+H) ⁺ |
| 127 | ベンゾチアゾール-6-カルボン酸(4-アミノブチル)アミド | 250 (M+H) ⁺ |
| 128 | 1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 218 (M+H) ⁺ |
| 129 | イソキノリン-3-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 216 (M+H) ⁺ |
| 130 | イソキノリン-1-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 216 (M+H) ⁺ |
| 131 | キノリン-3-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 216 (M+H) ⁺ |
| 132 | キノリン-2-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 216 (M+H) ⁺ |
| 133 | 5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 241 (M+H) ⁺ |
| 134 | 2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 234 (M+H) ⁺ |
| 135 | 2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキサン-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 223 (M+H) ⁺ |
| 136 | 2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 219 (M+H) ⁺ |
| 137 | 8-エチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド | 331 (M+H) ⁺ |

【中間体実施例 138】

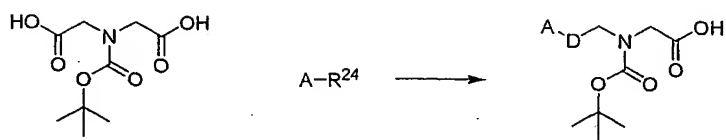
{t-ブトキシカルボニル-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキシエチル]アミノ}酢酸

- Boc イミジン酢酸 (580 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (3.5 ml) に溶解し、
 5 N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (480 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール (280 μ l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に 10% クエン酸水溶液、酢酸エチルを加えた。有機相を分取し、4% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラ
 10 フィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 20:1 \rightarrow 10:1) に供し表記化合物 (270 mg, Y. 33%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.4 (9H, s), 3.9 (2H, s), 4.2 (2H, s), 4.8 (4H, d), 7.2-7.3 (4H, m).

ESI/MS(m/z): 335 (M+H) $^+$, 333 (M-H) $^-$.

- 15 中間体実施例 138 の方法を参考に下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 9 に示した。(各記号は前記と同義である。)



【表 9】

| 中間体 実施例 | 化合物名 | ESI/MS (m/z) |
|------------|--|--|
| 139 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[2-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-2-オキシエチル]アミノ}酢酸 | 335 (M+H) ⁺ 336 (M-H) ⁻ |
| 140 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-オキシエチル]アミノ}酢酸 | 349 (M+H) ⁺ 347 (M-H) ⁻ |
| 141 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-2-オキシエチル]アミノ}酢酸 | 349 (M+H) ⁺ 347 (M-H) ⁻ |
| 142 | { ϵ -ブトキシカルボニル(イソキノリン-3-イルカルボニルメチル)アミノ}酢酸 | 360 (M+H) ⁺ 358 (M-H) ⁻ |
| 143 | { ϵ -ブトキシカルボニル(キノリン-2-イルカルボニルメチル)アミノ}酢酸 | 360 (M+H) ⁺ 358 (M-H) ⁻ |
| 144 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[2-メチルキノリン-4-イルカルボニルメチル]アミノ}酢酸 | 374 (M+H) ⁺ 372 (M-H) ⁻ |
| 145 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[3-メチルシンノリン-5-イルカルボニルメチル]アミノ}酢酸 | 375 (M+H) ⁺ 373 (M-H) ⁻ |
| 146 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イルカルボニルメチル]アミノ}酢酸 | 391 (M+H) ⁺ 389 (M-H) ⁻ |
| 147 | {(ベンゾチアゾール-2-イルカルボニルメチル)- ϵ -ブトキシカルボニルアミノ}酢酸 | 366 (M+H) ⁺ 364 (M-H) ⁻ |
| 148 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[9H-プリン-6-イルカルボニルメチル]アミノ}酢酸 | 351 (M+H) ⁺ 349 (M-H) ⁻ |
| 149 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[2-メチルスルファニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルカルボニルメチル]アミノ}酢酸 | 397 (M+H) ⁺ 395 (M-H) ⁻ |
| 150 | { ϵ -ブトキシカルボニル-[2-(オクタヒドロキノリン-1-イル)-2-オキシエチル]アミノ}酢酸 | 355 (M+H) ⁺ 353 (M-H) ⁻ |

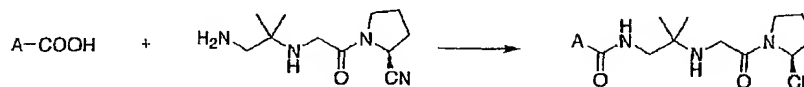
【実施例 1】

(S)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 {2-[(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ]-2-メチルプロピル}アミド

2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (1.00 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (930 mg) を加え室温で 4 時間撹拌した。これを、氷冷下、(S)-1-[(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル 2 塩酸塩 (1.56 g)、トリエチルア

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.37 (6H, s), 2.05-2.31 (4H, m), 2.47 (3H, s),
10 2.87 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m) 4.10-4.30 (2H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 6.60
(1H, s), 8.68 (1H, s), 8.93-8.97 (3H, m).

実施例 1 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 10～表 17 に示した。



15 【表 10】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|--|--|---|
| 2 | 2-メチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン- 6-イル | 384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.36 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.80 (1H, m), 6.63 (1H, s), 8.80-8.90 (3H, m), 9.50 (1H, s). |
| 3 | 2, 5, 7-トリメチルピ ラゾロ [1, 5-a]ピリ ミジン-6-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 1.98-2.09 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.52-3.63 (1H, m), 3.62 (2H, d), 3.71-3.76 (1H, m), 4.10-4.21 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 6.44 (1H, s), 8.92 (1H, brt), 9.12 (2H, brs). |
| 4 | 7-メトキシ-2, 5-ジ メチルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン- 6-イル | 428 (M+H) ⁺ 426 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.34 (6H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.48-3.57 (3H, s), 3.70-3.75 (1H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 6.30 (1H, s), 8.68 (1H, brt), 9.00-9.06 (2H, m). |

【表 1 1】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|--|--|--|
| 5 | 5,7-ジメチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 474 (M+H) ⁺ 472 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.38 (6H, s), 2.02-2.10 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.53-3.76 (4H, m), 4.11 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 4.87 (1H, dd), 7.18 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.51 (2H, dd), 8.07 (2H, d), 8.94 (1H, t), 9.10 (2H, brs). |
| 6 | 2-メチル-7-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 2.02-2.10 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.49-3.62 (3H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 6.94 (1H, s), 9.00 (2H, brs), 9.09 (1H, t), 9.77 (1H, s). |
| 7 | 2- <i>t</i> -ブチル-5,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 454 (M+H) ⁺ 452 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.36 (15H, s), 2.01-2.10 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.51-3.71 (4H, m), 4.11-4.19 (2H, m), 4.87 (1H, dd), 6.52 (1H, s), 8.80 (1H, t), 9.08 (2H, brs). |
| 8 | 2- <i>t</i> -ブチル-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.36 (6H, s), 1.38 (9H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.51-3.58 (3H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 4.87 (1H, dd), 6.73 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.91 (1H, t), 8.95 (2H, brs). |
| 9 | 7-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 460 (M+H) ⁺ 458 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.39 (6H, s), 2.03-2.11 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.54-3.69 (4H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.88 (1H, dd), 7.36 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.52 (2H, dd), 8.10 (2H, d), 8.77 (1H, s), 9.01-9.06 (3H, m). |
| 10 | 7-メトキシ-5-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 490 (M+H) ⁺ 488 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.36 (6H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.19-2.28 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.52-3.58 (3H, m), 3.71-3.73 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.87 (1H, dd), 7.09 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.51 (2H, t), 7.98 (2H, d), 8.69 (1H, t), 8.97-9.01 (2H, m). |
| 11 | 5-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.31 (6H, s), 2.05-2.27 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.52-3.68 (5H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 6.15 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.36 (1H, brt). |
| 12 | 7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | 400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.22 (6H, s), 2.05-2.27 (4H, m), 2.28 (3H, s), 3.48-3.53 (4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.79-3.69 (2H, m), 4.79-4.82 (1H, m), 5.97 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.65 (1H, brt). |

【表 1 2】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|---|--|--|
| 13 | 2-ヒドロキシメチル ピラゾロ[1,5-a]ピ リミジン-6-イル | 400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.05 (6H, s), 1.96-2.23 (4H, m), 3.16-3.51 (5H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.72-4.75 (1H, m), 5.39 (1H, brs), 6.71 (1H, s), 8.44 (1H, brt), 8.87 (1H, d), 9.44 (1H, d). |
| 14 | 2-メトキシメチルピ ラゾロ[1,5-a]ピリ ミジン-6-イル | 414 (M+H) ⁺ 412 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.35 (6H, s), 1.98-2.29 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.57-4.15 (6H, m), 4.63 (2H, s), 4.82-4.85 (1H, m), 6.77 (1H, s), 8.94 (1H, d), 9.11 (1H, brt), 9.68 (1H, d). |
| 15 | 1H-インドール-3-イ ル | 368 (M+H) ⁺ 366 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.04 (6H, s), 1.90-2.20 (4H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.74 (1H, q), 7.05-7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.66 (1H, brs), 8.05 (1H, d), 8.10 (1H, d), 11.56 (1H, s). |
| 16 | 1H-インドール-5-イ ル | 368 (M+H) ⁺ 366 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.33, 1.34 (6H, 2s), 2.00-2.30 (4H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 6.55 (1H, s), 7.45 (2H, t), 7.68 (1H, dd), 8.21 (1H, s), 8.59 (1H, brt), 8.92 (2H, brs), 11.43 (1H, s). |
| 17 | 1-メチル-1H-イン ドール-2-イル | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.34 (6H, s), 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.12 (1H, t), 7.24 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.73 (1H, brs), 8.91 (2H, brs). |
| 18 | 1-メチル-1H-イン ドール-3-イル | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.33 (6H, s), 2.00-2.24 (4H, m), 3.53-3.57 (5H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12 (1H, ddd), 4.16 (1H, ddd), 4.86 (1H, dd), 7.17 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, t), 8.94 (2H, brs). |
| 19 | 1-メチル-1H-イン ドール-4-イル | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.35 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 3.50-3.65 (3H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.86 (1H, q), 6.84 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.51 (1H, brt), 8.93 (2H, brs). |
| 20 | 1-メチル-1H-イン ドール-5-イル | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.34 (6H, s), 1.90-2.30 (4H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 6.55 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.59 (1H, brs), 8.89 (2H, brs). |

【表 13】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|---------------------------------------|--|---|
| 21 | 1-メチル-1H-イン ドール-6-イル | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.34 (6H, s), 2.00-2.25 (4H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 6.48 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.62 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.63 (1H, brt), 8.80-9.00 (2H, brs). |
| 22 | 1-メチル-1H-イン ドール-7-イル | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.50-3.65 (3H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.86 (1H, m), 6.51 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.71 (1H, brs), 8.95 (1H, brs). |
| 23 | 4-メトキシ-1-メチ ル-1H-インドール- 2-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.33 (6H, s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.88 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.34 (1H, s), 8.63 (1H, brt), 8.92 (2H, brs). |
| 24 | 6-メトキシ-1-メチ ル-1H-インドール- 2-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.32 (6H, s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.53 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.90 (2H, brs). |
| 25 | 4,6-ジメトキシ-1- メチル-1H-インドール- 2-イル | 442 (M+H) ⁺ 440 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.32 (6H, s), 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.27 (1H, s), 8.49 (1H, brt), 8.88 (2H, brs). |
| 26 | 5-メトキシ-1,2-ジ メチル-1H-インドール- 3-イル | 426 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.40 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.83-3.86 (1H, m), 6.83 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.80 (1H, brs), 8.80-9.00 (2H, m). |
| 27 | 5-メトキシ-1-メチ ル-1H-インドール- 3-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.31 (6H, s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.86 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.14 (1H, brt), 8.89 (2H, brs). |
| 28 | 7-メトキシ-1-メチ ル-1H-インドール- 5-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.33 (6H, s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.49 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.64 (1H, brt), 8.93 (2H, brs). |

【表 14】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|--------------------------------|--|--|
| 29 | 1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-インドール-3-イル | 438 (M+H) ⁺ 436 (M-H) ⁻ | (CDCl ₃) δ (ppm): 1.02 (9H, s), 1.18 (6H, s), 2.12-2.29 (4H, m), 3.36-3.47 (6H, m), 3.57-3.70 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.68-4.73 (1H, m), 6.94-7.05 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.37-7.39 (1H, m), 7.79 (1H, s), 8.10-8.13 (1H, m). |
| 30 | 1-イソブチル-1H-インドール-3-イル | 424 (M+H) ⁺ 422 (M-H) ⁻ | (CDCl ₃) δ (ppm): 0.94 (6H, d), 1.19 (6H, s), 2.10-2.29 (5H, m), 3.37-3.48 (6H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.93 (2H, d), 4.67-4.75 (1H, m), 6.87-6.97 (1H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.11-8.13 (1H, m). |
| 31 | 1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-インドール-5-イル | 438 (M+H) ⁺ 436 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0.93 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.98-2.29 (4H, m), 3.54-3.62 (5H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 4.03 (2H, d), 4.07-4.19 (2H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 6.56 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.20 (1H, d), 8.59 (1H, brt), 8.94 (1H, brs). |
| 32 | 1-イソブチル-1H-インドール-5-イル | 424 (M+H) ⁺ 422 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0.84 (6H, d), 1.35 (6H, s), 1.98-2.29 (5H, m), 3.54-3.65 (6H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 4.02 (2H, d), 4.07-4.19 (2H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 6.56 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.22 (1H, s), 8.59 (1H, brt), 8.96 (1H, brs). |
| 33 | 1-ベンジルオキシメチル-1H-インドール-3-イル | 488 (M+H) ⁺ 486 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.33, 1.34 (6H, 2s), 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.87 (1H, m), 5.74 (2H, s), 7.15-7.40 (7H, m), 7.65 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.40 (1H, brt), 8.93 (2H, brs). |
| 34 | 1-メトキシメチル-1H-インドール-3-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.04, 1.05 (6H, 2s), 1.95-2.10 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 3.15-3.35 (3H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.57 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.79 (1H, brt), 8.13 (1H, d). |
| 35 | 1-アセトキシメチル-1H-インドール-3-イル | 440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.04 (6H, s), 1.95-2.10 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.74 (1H, m), 6.20 (2H, s), 7.20 (1H, t), 7.27 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.85 (1H, brt), 8.13 (1H, d), 8.19 (1H, s). |
| 36 | 1-ベンジルオキシメチル-1H-インドール-5-イル | 488 (M+H) ⁺ 486 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.05 (6H, s), 1.95-2.06 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.36-3.56 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.74-4.77 (1H, m), 5.71 (2H, s). |

【表 15】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|--|--|---|
| 37 | 1-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル | 398 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.03, 1.04 (6H, 2s), 1.95-2.20 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.75 (1H, q), 5.53 (2H, d), 6.51 (1H, t), 6.55 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.10-8.20 (1H, m), 8.13 (1H, d). |
| 38 | 1-メトキシメチル-1H-インドール-5-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.03, 1.04 (6H, 2s), 1.95-2.20 (4H, m), 3.15 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.75 (1H, q), 5.56 (2H, s), 6.61 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 8.20-8.30 (1H, m). |
| 39 | 1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル | 468 (M+H) ⁺ 466 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0.95 (9H, s), 1.33 (6H, s), 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.83 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, brt), 8.88 (2H, brs). |
| 40 | 1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-メチル-1H-インドール-3-イル | 452 (M+H) ⁺ 450 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0.95 (9H, s), 1.32, 1.33 (6H, 2s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.02 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, brt), 8.92 (2H, brs). |
| 41 | 1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル | 454 (M+H) ⁺ 452 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0.94 (9H, s), 1.31, 1.32 (6H, 2s), 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 4.86 (1H, m), 6.68 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.16 (1H, brt), 8.93 (2H, brs). |
| 42 | 1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1H-インドール-3-イル | 482 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.10 (6H, s), 1.16 (9H, s), 2.10-2.30 (4H, m), 3.30-3.50 (5H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.79-4.81 (1H, m), 6.30 (2H, s), 7.24-7.34 (2H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 7.84 (1H, brs), 8.19-8.21 (1H, m), 8.24 (1H, s). |
| 43 | 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-1H-インドール-5-イル | 482 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.10 (6H, s), 1.43 (9H, s), 2.00-2.20 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.50 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.57 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.67 (1H, dd), 8.06 (1H, brs), 8.13 (1H, d). |
| 44 | 1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル | 384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.29 (6H, s), 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.38 (2H, t), 3.45-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.86 (1H, m), 6.50 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, d), 8.35 (1H, brt), 8.83 (2H, brs). |

【表 16】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|---|--|--|
| 45 | 1-アセチル-1H-インドール-3-イル | 410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.36 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.50-3.70 (3H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.88 (1H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.70-8.80 (1H, m), 8.80 (1H, s), 8.95 (2H, brs). |
| 46 | 1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.31 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.19 (2H, t), 3.50-3.60 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.15 (2H, t), 4.86 (1H, q), 7.75 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.58 (1H, t), 8.75-9.00 (2H, m). |
| 47 | 1-アセチル-1H-インドール-5-イル | 410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.35 (6H, s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.50-3.65 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.05-4.30 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.87 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.77 (1H, brs), 8.91 (2H, brs). |
| 48 | 1-ベンゾイル-1H-インドール-5-イル | 472 (M+H) ⁺ 470 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.10 (6H, m), 2.00-2.20 (4H, m), 3.20-3.50 (5H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.75-4.76 (1H, m), 6.86 (1H, d), 7.47-7.53 (2H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.84-7.90 (2H, m), 8.21 (1H, brs), 8.28 (1H, d). |
| 49 | 1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-1H-インドール-5-イル | 452 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.10 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.00-2.20 (4H, m), 3.20-3.50 (5H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.75-7.77 (1H, m), 6.84 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 8.15 (1H, brs), 8.18 (1H, d), 8.20 (1H, brs), 8.40 (1H, d). |
| 50 | 1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル | 466 (M+H) ⁺ 464 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.05 (6H, s), 2.00-2.20 (4H, m), 3.30-3.50 (7H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.36 (2H, t), 4.76-4.77 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.87 (1H, brs), 8.11 (1H, d), 8.21 (1H, t). |
| 51 | ベンゾチアゾール-6-イル | 386 (M+H) ⁺ 384 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 2.08-2.26 (4H, m), 3.36-3.38 (2H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 4.84 (1H, dd), 8.09 (1H, dd), 8.19 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.93 (2H, brs), 9.55 (1H, s). |
| 52 | 4-メトキシ-2-メチルベンゾチアゾール-6-イル | 430 (M+H) ⁺ 428 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.35 (6H, s), 1.90-2.24 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.49-3.60 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.09-4.18 (2H, m), 4.87 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.90 (1H, t), 8.93 (2H, brs). |

【表 17】

| 実施例 | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H NMR |
|-----|---------------------------------|--|--|
| 53 | 4-メトキシ-2-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-6-イル | 484 (M+H) ⁺ 482 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 2.02-2.32 (4H, m), 3.37-3.58 (3H, m), 3.61 (2H, d), 3.66-3.77 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.14-4.27 (2H, m), 4.87 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.96 (2H, brs), 9.09 (1H, t). |
| 54 | 4-メトキシ-2-フェニルベンゾチアゾール-6-イル | 492 (M+H) ⁺ 490 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.38 (6H, s), 2.01-2.26 (4H, m), 3.50-3.58 (3H, m), 3.62 (2H, d), 3.74-3.79 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.12-4.26 (2H, m), 4.87 (1H, dd), 7.60 (3H, m), 7.64 (1H, d), 8.11 (2H, m), 8.33 (1H, d), 9.02 (2H, brs), 9.05 (1H, t). |
| 55 | 2-オキシ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル | 402 (M+H) ⁺ 400 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.18 (6H, s), 2.18-2.35 (4H, m), 3.35 (2H, d), 3.41-3.51 (1H, m), 3.46 (2H, d), 3.62-3.69 (1H, m), 4.77 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.71 (1H, dd), 7.92 (1H, d). |
| 56 | 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル | 383 (M+H) ⁺ 381 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.36 (6H, s), 1.95-2.30 (4H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.85-9.10 (2H, brs), 9.34 (1H, brs). |
| 57 | 2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル | 384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.34 (6H, s), 1.95-2.30 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.30-3.60 (5H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.86 (1H, q), 7.76 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.19 (1H, d), 8.74 (1H, t), 8.75-8.90 (1H, m). |
| 58 | イソキノリン-3-イル | 380 (M+H) ⁺ 378 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 2.08-2.23 (4H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.10-4.80 (2H, m), 4.86-4.87 (1H, m), 7.85 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 8.30 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.00 (2H, m), 9.30 (1H, m), 9.46 (1H, s). |
| 59 | インダン-2-イル | 369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.27 (6H, s), 1.95-2.25 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.26 (1H, q), 3.30-3.45 (2H, m), 3.52 (1H, q), 3.65-3.75 (1H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.86 (1H, q), 7.10-7.25 (4H, m), 8.33 (1H, brs), 8.90 (2H, brs). |

【実施例 60】

- (S)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 {2-[2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ]-2-メチルプロピル}メチルアミド

実施例 1 の方法を参考に、2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

(354 mg) と (S)-1-[2-(1,1-ジメチル-2-メチルアミノエチルアミノ)アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (450 mg) から表記化合物 (210 mg, Y. 28%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.36 (6H, s), 1.98 (1H, brs), 2.00-2.30 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.80 (1H, m), 6.63 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.50 (1H, s).

ESI/MS (m/z) : 398 (M+H)⁺, 396 (M-H)⁻.

【実施例 61】

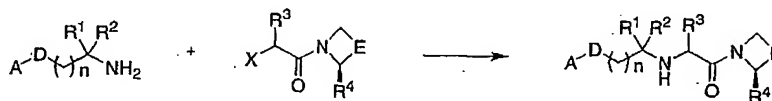
(S)-1-[2-{3-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-1,1-ジメチル-3-オキソプロピルアミノ}アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

3-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン (0.55 g) のアセトン溶液に、炭酸カリウム (370 mg) とヨウ化ナトリウム (200 mg) を加えた。これに、氷冷下、(S)-1-(2'-クロロアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル (467 mg) を加え室温で 8 時間攪拌した。ジクロロメタンを加え不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 20:1) に供し、表記化合物 (0.54 g, 61%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.39, 1.40 (6H, 2s), 2.00-2.25 (4H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.30-4.10 (4H, m), 4.71, 4.90 (4H, 2s), 4.85-4.90 (1H, m), 7.30-7.40 (4H, m).

ESI/MS (m/z) : 355 (M+H)⁺.

実施例 61 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を合成した。合成した化合物とデータを表 18 ~ 表 22 に示した。(各記号は前記と同義である。)



【表 18】

| 実施例 | A | D | n | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|-------------------------------------|------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--|
| 62 | 5-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 369 (M+H) ⁺ |
| 63 | 5-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 373 (M+H) ⁺ |
| 64 | 5-プロモ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 435 (M+H) ⁺ 433 (M-H) ⁻ |
| 65 | 5-クロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 391 (M+H) ⁺ 389 (M-H) ⁻ |
| 66 | 5-ε-ブチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 411 (M+H) ⁺ |
| 67 | 4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 373 (M+H) ⁺ 371 (M-H) ⁻ |
| 68 | 4-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻ |
| 69 | 4,7-ジクロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 423 (M+H) ⁺ |
| 70 | 4-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 371 (M+H) ⁺ 369 (M-H) ⁻ |
| 71 | 5-ヒドロキシメチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 385 (M+H) ⁺ |
| 72 | 5-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 423 (M+H) ⁺ 421 (M-H) ⁻ |
| 73 | 4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 491 (M+H) ⁺ |
| 74 | 5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 423 (M+H) ⁺ |
| 75 | 4-ヒドロキシ-6-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 385 (M+H) ⁺ |
| 76 | 4-メトキシ-6-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 399 (M+H) ⁺ |
| 77 | 5-メトキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 385 (M+H) ⁺ |
| 78 | 4-メトキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 385 (M+H) ⁺ |

【表 19】

| 実施例 | A | D | n | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|-------------------------------|--------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--|
| 79 | 3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻ |
| 80 | 1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 0 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 341 (M+H) ⁺ |
| 81 | 1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル | -CO- | 0 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻ |
| 82 | 1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 2 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻ |
| 83 | 2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | Me | Me | H | (R) CN | -CH ₂ CH ₂ - | 384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻ |
| 84 | 2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | Me | Me | H | CN | -SCH ₂ - | 402 (M+H) ⁺ 400 (M-H) ⁻ |
| 85 | 2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ - | 370 (M+H) ⁺ 368 (M-H) ⁻ |
| 86 | 2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | シクロペンチル | | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻ |
| 87 | 2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 3 | Me | Me | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ |
| 88 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | -COOMe | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 416 (M+H) ⁺ 414 (M-H) ⁻ |
| 89 | 1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 90 | 3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 341 (M+H) ⁺ |
| 91 | 2,3-ジヒドロインドール-1-イル | -CO- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ 325 (M-H) ⁻ |
| 94 | インドール-1-イル | -CO- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 325 (M+H) ⁺ 323 (M-H) ⁻ |
| 92 | 1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | 2 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 341 (M+H) ⁺ |
| 93 | ベンゾチアゾール-2-イル | -NHCO- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 358 (M+H) ⁺ 356 (M-H) ⁻ |
| 95 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 358 (M+H) ⁺ |
| 96 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | Ph | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 435 (M+H) ⁺ |
| 97 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 351 (M+H) ⁺ |

【表 20】

| 実施例 | A | D | n | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|---------------------|--------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|--|--|
| 98 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ - | 333 (M+H) ⁺ |
| 99 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 372 (M+H) ⁺ |
| 100 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 349 (M+H) ⁺ |
| 101 | 2-メチルベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 372 (M+H) ⁺ |
| 102 | 5-メトキシベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 388 (M+H) ⁺ 386 (M-H) ⁻ |
| 103 | 4-メトキシベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 388 (M+H) ⁺ |
| 104 | 2-フェニルベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 435 (M+H) ⁺ |
| 105 | ベンゾチアゾール-6-イル | -CONH- | 3 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 386 (M+H) ⁺ |
| 106 | 1-メチル-1H-インドール-2-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 354 (M+H) ⁺ |
| 107 | イソキノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 108 | イソキノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 345 (M+H) ⁺ |
| 109 | イソキノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 110 | イソキノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 366 (M+H) ⁺ |
| 111 | イソキノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 343 (M+H) ⁺ |
| 112 | イソキノリン-1-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 113 | イソキノリン-1-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 345 (M+H) ⁺ |
| 114 | イソキノリン-1-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 115 | イソキノリン-1-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 343 (M+H) ⁺ |
| 116 | キノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |

【表 2 1】

| 実施例 | A | D | n | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|---|--------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|--|------------------------|
| 117 | キノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 345 (M+H) ⁺ |
| 118 | キノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 119 | キノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 366 (M+H) ⁺ |
| 120 | キノリン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 343 (M+H) ⁺ |
| 121 | キノリン-2-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 122 | 1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリミジン-5-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 370 (M+H) ⁺ |
| 123 | 1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリミジン-5-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 363 (M+H) ⁺ |
| 124 | 1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリミジン-5-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ - | 345 (M+H) ⁺ |
| 125 | 1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリミジン-5-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 361 (M+H) ⁺ |
| 126 | 5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 377 (M+H) ⁺ |
| 127 | 5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 370 (M+H) ⁺ |
| 128 | 5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 129 | 5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 391 (M+H) ⁺ |
| 130 | 5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 368 (M+H) ⁺ |
| 131 | 2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 370 (M+H) ⁺ |
| 132 | 2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 363 (M+H) ⁺ |
| 133 | 2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキサン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 359 (M+H) ⁺ |
| 134 | 2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキサン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 135 | 2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 355 (M+H) ⁺ |

【表 2 2】

| 実施例 | A | D | n | R1 | R2 | R ³ | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|---|--------|---|----|----|----------------|----------------|--|------------------------|
| 136 | 2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 348 (M+H) ⁺ |
| 137 | 2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ - | 330 (M+H) ⁺ |
| 138 | 2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 346 (M+H) ⁺ |
| 139 | 8-エチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 468 (M+H) ⁺ |
| 140 | 8-エチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | H | -SCH ₂ - | 461 (M+H) ⁺ |
| 141 | 8-エチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル | -CONH- | 1 | H | H | H | CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 482 (M+H) ⁺ |

【実施例 1 4 2】

(S)-1-[2-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキソエチルアミノ]ア

5 セチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

{t-ブトキシカルボニル-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキソエチル]アミノ}酢酸 (260 mg)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (150 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (120 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解した。これに、トリエチルアミン (110 μ

10 1)、(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (100 mg) を加えた後、室温で 21 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチル、10%クエン酸水溶液を加え有機相を分取した。有機相を 4%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 20:1) に供し、(S)-[2-(シアノピロ

15 リジン-1-イル)-2-オキソエチル]-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキソエチル]カルバミン酸-t-ブチルエステル (290 mg, Y. 90%) を得た。

ESI/MS (m/z): 413 (M+H)⁺, 411 (M-H)⁻.

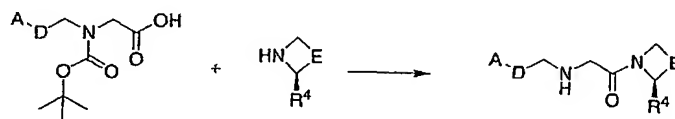
上記で得られた (S)-[2-(シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]

ル]-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキシエチル]カルバミン酸
 -*t*-ブチルエステル (280 mg) を 1,4-ジオキサン (1.0 ml) に溶解し氷冷下、4N
 塩酸/1,4-ジオキサン (1.0 ml) を加え、30 分間攪拌した。エーテルを加え析出
 した結晶を濾取し、減圧下乾燥して、表記化合物の塩酸塩 (240 mg, Y. quant.)
 5 を得た。

$^1\text{H NMR}$; ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.03-2.19 (4H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.57, 4.10
 (4H, 2s), 4.74, 4.84 (4H, 2s), 4.86-4.88 (1H, m), 7.32-7.39 (4H, m).

ESI/MS (m/z) : 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 311 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

実施例 1 4 2 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を合成した。合成
 10 した化合物とデータを表 2 3 ~ 表 2 7 に示した。



【表 2 3】

| 実施例 | A | D | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|----------------------|------|----------------|--|----------------------------------|
| 143 | 1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | H | -SCH ₂ - | 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ |
| 144 | 1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ |
| 145 | 1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | (\pm) CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ |

【表 2 4】

| 実施例 | A | D | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|--------------------------|------|----------------|--|------------------------|
| 146 | 1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 304 (M+H) ⁺ |
| 147 | 1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 302 (M+H) ⁺ |
| 148 | 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル | -CO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 313 (M+H) ⁺ |
| 149 | 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル | -CO- | H | -SCH ₂ - | 306 (M+H) ⁺ |
| 150 | 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 288 (M+H) ⁺ |
| 151 | 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル | -CO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 152 | 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル | -CO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 304 (M+H) ⁺ |
| 153 | 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 302 (M+H) ⁺ |
| 154 | 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 155 | 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | H | -SCH ₂ - | 320 (M+H) ⁺ |
| 156 | 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 302 (M+H) ⁺ |
| 157 | 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 341 (M+H) ⁺ |
| 158 | 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 318 (M+H) ⁺ |
| 159 | 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 326 (M+H) ⁺ |
| 160 | 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル | -CO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 161 | 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル | -CO- | H | -SCH ₂ - | 320 (M+H) ⁺ |
| 162 | 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 302 (M+H) ⁺ |
| 163 | 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル | -CO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 341 (M+H) ⁺ |

【表 25】

| 実施例 | A | D | R ^d | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|-----------------------|--------|----------------|--|--|
| 164 | 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル | -CO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 318 (M+H) ⁺ |
| 165 | 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル | -CO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 326 (M+H) ⁺ |
| 166 | イソキノリン-3-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 338 (M+H) ⁺ 336 (M-H) ⁻ |
| 167 | イソキノリン-3-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 331 (M+H) ⁺ |
| 168 | イソキノリン-3-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 313 (M+H) ⁺ |
| 169 | イソキノリン-3-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 170 | イソキノリン-3-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 329 (M+H) ⁺ |
| 171 | イソキノリン-3-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 172 | キノリン-2-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 338 (M+H) ⁺ 336 (M-H) ⁻ |
| 173 | キノリン-2-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 331 (M+H) ⁺ |
| 174 | キノリン-2-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 313 (M+H) ⁺ |
| 175 | キノリン-2-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 176 | キノリン-2-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 329 (M+H) ⁺ |
| 177 | キノリン-2-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 178 | 2-メチルキノリン-4-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 352 (M+H) ⁺ |
| 179 | 2-メチルキノリン-4-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 345 (M+H) ⁺ |
| 180 | 2-メチルキノリン-4-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 327 (M+H) ⁺ |
| 181 | 2-メチルキノリン-4-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 366 (M+H) ⁺ |

【表 26】

| 実施例 | A | D | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|--------------------------|--------|----------------|--|--|
| 182 | 2-メチルキノリン-4-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 341 (M+H) ⁺ |
| 183 | 3-メチルシンノリン-5-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 353 (M+H) ⁺ |
| 184 | 3-メチルシンノリン-5-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 346 (M+H) ⁺ |
| 185 | 3-メチルシンノリン-5-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 328 (M+H) ⁺ |
| 186 | 3-メチルシンノリン-5-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 367 (M+H) ⁺ |
| 187 | 3-メチルシンノリン-5-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 344 (M+H) ⁺ |
| 188 | 3-メチルシンノリン-5-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 342 (M+H) ⁺ |
| 189 | 4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻ |
| 190 | 4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 362 (M+H) ⁺ |
| 191 | 4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 344 (M+H) ⁺ |
| 192 | 4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 383 (M+H) ⁺ |
| 193 | 4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ OCH ₂ - | 360 (M+H) ⁺ |
| 194 | 4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 358 (M+H) ⁺ |
| 195 | ベンゾチアゾール-2-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 344 (M+H) ⁺ |
| 196 | ベンゾチアゾール-2-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 337 (M+H) ⁺ |
| 197 | ベンゾチアゾール-2-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 319 (M+H) ⁺ |
| 198 | ベンゾチアゾール-2-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 358 (M+H) ⁺ |
| 199 | ベンゾチアゾール-2-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 333 (M+H) ⁺ |

【表 27】

| 実施例 | A | D | R ⁴ | E | ESI/MS (m/z) |
|-----|--|--------|----------------|--|------------------------|
| 200 | 9H-プリン-6-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 329 (M+H) ⁺ |
| 201 | 9H-プリン-6-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 322 (M+H) ⁺ |
| 202 | 9H-プリン-6-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 304 (M+H) ⁺ |
| 203 | 9H-プリン-6-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 343 (M+H) ⁺ |
| 204 | 9H-プリン-6-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 318 (M+H) ⁺ |
| 205 | 2-メチルスルファニル[1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル | -NHCO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 375 (M+H) ⁺ |
| 206 | 2-メチルスルファニル[1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル | -NHCO- | H | -SCH ₂ - | 368 (M+H) ⁺ |
| 207 | 2-メチルスルファニル[1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ - | 350 (M+H) ⁺ |
| 208 | 2-メチルスルファニル[1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル | -NHCO- | (±)CN | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 389 (M+H) ⁺ |
| 209 | 2-メチルスルファニル[1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル | -NHCO- | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 364 (M+H) ⁺ |
| 210 | オクタヒドロキノリン-1-イル | -CO- | CN | -CH ₂ CH ₂ - | 333 (M+H) ⁺ |

【薬理試験例 1】

DPP-IV 阻害剤のスクリーニングには、グリシル-プロリン-4-メチルクマリル
5 -7-アミド (Gly-Pro-MCA) を基質とした以下の方法を用いた。

96 ウエルマイクロタイタープレートに、測定緩衝液 (塩化ナトリウム (140 mM)、
塩化カルウム (10 mM)、1% ウシ血清アルブミンを含む トリス塩酸緩衝液 (25 mM)
pH7.4) に溶解した、種々の濃度の被検物質 (40 μl) および 150 μM Gly-Pro-MCA
基質 (40 μl) を加え、混和後室温に 5 分間静置した。その後、測定緩衝液で 30
10 倍希釈したヒト血漿 (20 μl) を加えて攪拌し、暗所にて室温下 30 分間反応させ
た。1 M 酢酸緩衝液 pH4.2 を (100 μl) 加えて反応を停止し、DPP-IV 活性により
遊離した MCA を 360nm の励起で得られる 465nm の蛍光を測定した。以下の式に
従って算出される DPP-IV 活性をもとに、被検物質が DPP-IV 活性を 50% 阻害する

濃度 (IC_{50}) を求めた。結果を表 28 に示す。尚、比較薬剤としては、特許 (W097/40832) 記載のイソロイシルチアゾリジド (化合物 A) を用いた。

$$\text{DPP-IV 阻害活性} = 100 \times (1 - (F_s - F_b) / F_{100} - F_b)$$

F100: 血漿での反応で得られる蛍光強度

5 Fb : 反応停止液を加えて反応を行った場合のブランク蛍光強度

Fs : 被検物質を加えて得られる蛍光強度

【表 28】

| 化合物 (実施例No.) | DPP-IV IC_{50} (μM) | 化合物 (実施例No.) | DPP-IV IC_{50} (μM) | 化合物 (実施例No.) | DPP-IV IC_{50} (μM) |
|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| 1 | 0.051 | 33 | 0.071 | 65 | 0.011 |
| 2 | 0.032 | 34 | 0.023 | 66 | 0.050 |
| 3 | 0.023 | 35 | 0.037 | 67 | 0.007 |
| 4 | 0.087 | 36 | 0.045 | 68 | 0.016 |
| 6 | 0.091 | 37 | 0.017 | 69 | 0.021 |
| 8 | 0.054 | 38 | 0.025 | 70 | 0.032 |
| 9 | 0.061 | 39 | 0.073 | 71 | 0.002 |
| 10 | 0.085 | 41 | 0.025 | 72 | 0.039 |
| 11 | 0.068 | 42 | 0.027 | 73 | 0.094 |
| 12 | 0.028 | 43 | 0.016 | 74 | 0.044 |
| 13 | 0.024 | 44 | 0.037 | 75 | 0.014 |
| 15 | 0.028 | 45 | 0.028 | 76 | 0.022 |
| 16 | 0.033 | 46 | 0.019 | 77 | 0.022 |
| 18 | 0.036 | 47 | 0.024 | 78 | 0.015 |
| 19 | 0.050 | 48 | 0.031 | 82 | 0.017 |
| 20 | 0.052 | 49 | 0.020 | 89 | 0.025 |
| 21 | 0.028 | 50 | 0.020 | 91 | 0.082 |
| 22 | 0.073 | 51 | 0.026 | 92 | 0.052 |
| 23 | 0.082 | 53 | 0.048 | 93 | 0.062 |
| 24 | 0.043 | 55 | 0.024 | 95 | 0.013 |
| 25 | 0.048 | 56 | 0.030 | 101 | 0.066 |
| 26 | 0.033 | 57 | 0.035 | 102 | 0.090 |
| 27 | 0.021 | 59 | 0.050 | 105 | 0.031 |
| 28 | 0.078 | 61 | 0.010 | 122 | 0.026 |
| 30 | 0.089 | 62 | 0.027 | 126 | 0.031 |
| 31 | 0.049 | 63 | 0.018 | 化合物 A | 0.225 |
| 32 | 0.048 | 64 | 0.024 | | |

本試験結果から、本発明化合物は数十 nM の IC_{50} 値を示し、化合物 A (IC_{50} : 225nM) と比べて強力な DPP-IV 阻害活性を持つことがわかった。

【薬理試験例 2】

- Wistar/ST 系雄性ラット ((株) 日本エスエルシー) を用い 5 日間以上馴化後 (使用時 8 週令)、一夜絶食した。実施例 1 の化合物 (3 mg/kg)、実施例 6 1 の化合物 (1 mg/kg) 及び化合物 A (10 mg/kg) を (5 ml/kg) の割合で経口投与し、30 分後に 20% グルコース溶液 (5 ml/kg) (グルコース (1 g/kg) に相当) で経口投与した。経時的に尾先端部より採血・血漿分離し、血中グルコースおよびインスリン濃度を測定した。血中グルコース濃度はグルテスト ((株) 三和化学研究所) で、
10 血漿中インスリン濃度は市販の EAI キット ((株) シバヤギ) を用いて測定した。
- 結果を表 2 9 に示す。ただし、血中グルコース濃度は、糖投与から 60 分後までの各採血時間の血糖値から曲線下面積 (min・mg/dl) を算出したものを示し (ただし、0 分の血糖値として試験開始前の採血で得られた試料の血糖値を代用した。)、血漿中インスリン濃度は化合物投与 10 分後の血漿中インスリン濃度
15 (pg/ml) で示した。

【表 2 9】

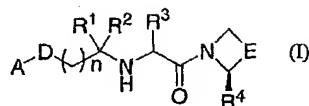
| 投与群 | 血糖値 (min・mg/dl) | インスリン (pg/ml) | 投与群 | 血糖値 (min・mg/dl) | インスリン (pg/ml) |
|-------|--------------------|------------------|---------|--------------------|------------------|
| 水 | 8199±235 | 1692±583 | 水 | 8208±368 | 2008±666 |
| 化合物A | 6671±161 | 2994±310 | 化合物A | 6769±128 | 3670±827 |
| 実施例 1 | 7024±222 | 2745±574 | 実施例 6 1 | 7055±287 | 4093±1050 |

本試験結果から、本発明化合物は、インスリン分泌作用に基づく血糖降下作用を示すことがわかった。

- 20 以上に示してきたように、本発明化合物は強力な DPP-IV 阻害活性を示し、化学的に安定であり、酵素選択性に優れた副作用等のない安全な化合物であるので、糖尿病 (特に 2 型糖尿病)、これに付随する合併症、及び肥満等の治療に有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



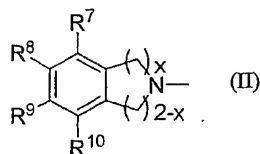
- (式中、 R^1 、 R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基、又は $-COOR^5$ を示すか、或いは、 R^1 と R^2 と付け根の炭素原子とで3~6員のシクロアルキル基を示し、尚、 R^5 は、水素原子、又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、 R^3 は、水素原子、又は置換されていてもよいC6-10アリール基を示し、 R^4 は、水素原子、又はシアノ基を示し、Dは、 $-CONR^6-$ 、 $-CO-$ 、又は $-NR^6CO-$ を、 R^6 は、水素原子、又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、Eは、 $-(CH_2)_m-$ (m は1~3の整数)、 $-CH_2OCH_2-$ 、又は $-SCH_2-$ を示し、 n は、0~3の整数を示し、Aは、置換されていてもよい二環式複素環基、又は二環式炭化水素基を示す。)

で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物。

2. 一般式(I)中のAが、置換されていてもよい二環式複素環基であって、該二環式複素環基が窒素、酸素、硫黄原子のうち少なくとも1つのヘテロ原子を含み、6-5系の二環式複素環基である、請求項1に記載の化合物。

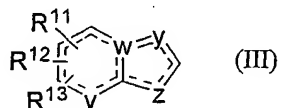
3. 一般式(I)中の、 R^1 、 R^2 がメチル基、 R^3 が水素原子、 R^4 がシアノ基であり、Dが $-CONH-$ 、又は $-CO-$ 、Eが $-CH_2CH_2-$ 、 n が1又は2である、請求項2に記載の化合物。

4. 一般式(I)中のDが $-CO-$ であり、Aが下式



(式中、 x は 0~2 の整数を示し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は、同時にあるいは別々に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、置換されていてもよい C1-6 アルキル基、又は置換されていてもよい C1-6 アルコキシ基を示す。) で表される 6-5 系の二環式の脂環式複素環基である、請求項 3 に記載の化合物。

5. 一般式 (I) 中の D が -CONH- であり、A が下式



(式中、

は単結合又は二重結合を示し、 y 、 z 、 v 、 w の少なくとも 1 つは酸素、窒素、硫黄原子のいずれかであり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} は、環上のいずれの水素原子に置換していてもよく、同時にあるいは別々に、水素原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロアセチル基、オキシ基、置換されていてもよい C1-6 アルキル基、置換されていてもよい C1-6 アルコキシ基、又は置換されていてもよい C6-10 アリール基を示す。)

で表される 6-5 系の二環式複素環基である、請求項 3 に記載の化合物。

6. 式 (III) 中の y 、 z 、 v 、 w の内 1~3 個が窒素原子、残りが炭素原子である、請求項 5 に記載の化合物。

7. 請求項 2~6 のいずれかに記載の化合物を有効成分とする、ジペプチジルペプチダーゼ IV 活性の阻害剤。

8. 糖尿病の治療のための、請求項 7 に記載のジペプチジルペプチダーゼ IV 活性の阻害剤。

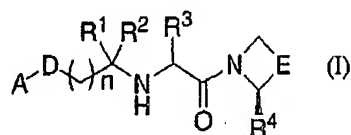
9. 糖尿病合併症の治療のための、請求項 7 に記載のジペプチジルペプチダーゼ IV 活性の阻害剤。

10. 請求項 2~6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

要 約 書

本発明の課題は、活性、安定性、安全性の面で十分な、医薬として優れた作用を有するジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤を提供することである。

本発明は、下記一般式で表される化合物又はその医薬的に許容される塩である化合物である。



(R¹、R² は、水素、置換されていてもよい C1-6 アルキル基又は-COOR⁵、或いは、R¹ と R² と付け根の炭素とで 3～6 員のシクロアルキル基を、R⁵ は、水素又は置換されていてもよい C1-6 アルキル基を、R³ は水素又は置換されていてもよい C6-10
 10 アリール基を、R⁴ は水素又はシアノ基を、D は-CONR⁶-, -CO-, 又は-NR⁶CO-を、R⁶ は水素又は置換されていてもよい C1-6 アルキル基を、E は-(CH₂)_m- (m は 1～3 の整数)、-CH₂OCH₂-, 又は-SCH₂-を、n は 0～3 の整数を、A は置換されていてもよい二環式複素環基又は二環式炭化水素基を示す。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000886

| | | |
|--|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D207/16, 401/12, 403/12, 413/12, 417/12, 471/04, 473/34, 487/04, 495/04, A61K31/40, 31/404, 31/423, 31/427, 31/428, 31/437, 31/4709, 31/4725, 31/519, 31/52, 31/4184, 31/4035, A61P3/10, 43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D207/16, 401/12, 403/12, 413/12, 417/12, 471/04, 473/34, 487/04, 495/04, A61K31/40, 31/404, 31/423, 31/427, 31/428, 31/437, 31/4709, 31/4725, 31/519, 31/52, 31/4184, 31/4035 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* X A | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages WO 02/51836 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 04 July, 2002 (04.07.02), Claims; example 65 & EP 1354882 A1 | Relevant to claim No. 1 2-10 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 06 April, 2004 (06.04.04) | | Date of mailing of the international search report 27 April, 2004 (27.04.04) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 4 / 0 0 0 8 8 6

| | | |
|--|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D207/16, 401/12, 403/12, 413/12, 417/12, 471/04, 473/34, 487/04, 495/04, A61K31/40, 31/404, 31/423, 31/427, 31/428, 31/437, 31/4709, 31/4725, 31/519, 31/52, 31/4184, 31/4035, A61P3/10, 43/00 | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D207/16, 401/12, 403/12, 413/12, 417/12, 471/04, 473/34, 487/04, 495/04, A61K31/40, 31/404, 31/423, 31/427, 31/428, 31/437, 31/4709, 31/4725, 31/519, 31/52, 31/4184, 31/4035 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | WO 02/51836 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002.07.04, 請求の範囲, 実施例65 & EP 1354882 A1 | 1 2-10 |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 06.04.2004 | 国際調査報告の発送日 27.4.2004 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 関 政立 | 4C 8619 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 | | |